

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :

Michael BOCK et al.

Serial No. : Unassigned

Filed : December 15, 2003

For : IMAGING ARRANGEMENT AND PROCESS FOR LOCALLY-RESOLVED
IMAGING

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

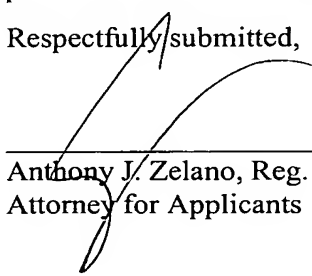
Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s),
benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
Germany	102 60 372.3	December 13, 2002

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,



Anthony J. Zelano, Reg. No. 27,969
Attorney for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Telephone: (703) 243-6333
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: EFFERT-1

Date: December 15, 2003
K:\effert\1\Submission of Priority Documents.doc

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

102 60 372.3

Anmeldetag:

13. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin/DE

Bezeichnung:

Bildgebende Anordnung und Verfahren
zur orts aufgelösten Bilddarstellung

IPC:

G 01 R, A 61 B, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Stark

Bildgebende Anordnung und Verfahren zur orts aufgelösten Bilddarstellung

5

Beschreibung:

10

Die Erfindung betrifft eine bildgebende Anordnung und ein Verfahren zur orts aufgelösten Bilddarstellung insbesondere von menschlichen oder tierischen Körpern. Die Anordnung und das Verfahren sind insbesondere für die Magnetresonanz-(MR)-Tomographie am menschlichen und tierischen Körper geeignet.

15

Lymphgefäße im Säugetier- und menschlichen Körper wurden in der Vergangenheit mit Hilfe von Röntgenverfahren unter direkter Punktion der Lymphgefäße und Lymphknoten bei gleichzeitiger Gabe von Röntgenkontrastmitteln dargestellt (direkte Lymphographie). Diese Eingriffe sind für den Patienten sehr schmerzhaft und führen oft zu Nebenwirkungen.

20

Zur Darstellung von lymphatischem Gewebe kann anstelle der Röntgendiagnostik auch die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Diese Technik ist grundsätzlich ebenso wie die Röntgentechnik zur Bilddarstellung der Lymphgefäße und Lymphknoten aufgrund einer multiplanaren Schichtführung und des hohen Weichteilkontrastes gut geeignet. In „*Interstitial MR*

25

Lymphography with a Conventional Extracellular Gadolinium-based Agent: Assessment in Rabbits“; S.G.Ruehm, C.Corot, J.F.Debatin; Radiology; 2001; 218:664-669, ist die subkutane Verabreichung von Gadoterat-Meglumin in Kaninchen beschrieben, um das Lymphsystem darzustellen.

30

In experimentellen Studien konnte mit neuartigen Kontrastmitteln eine gute Differenzierung von Metastasen im Lymphsystem und von gesundem Lymphgewebe nachgewiesen werden.

In Abhängigkeit von den verwendeten Kontrastmitteln zeigen sich die folgenden Nachteile:

5 (a) Wird das Kontrastmittel interstitiell gegeben, so gelingt nur eine Darstellung eines Teils des Lymphsystems.

10 (b) Experimentelle (nicht zugelassene), eisenhaltige Kontrastmittel zeigen eine sehr langsame Aufnahme in die Lymphknoten. Dadurch ist es erforderlich, den zu untersuchenden Patienten zweimal einzubestellen, nämlich einmal um das Kontrastmittel zu verabreichen und einmal um die Untersuchung durchzuführen. Das zweimalige Einbestellen des Patienten ist im klinischen Alltag jedoch oft nicht praktikabel.

15 Außerdem ergeben sich mit diesen Kontrastmitteln ungünstige Kontrasteigenschaften, nämlich einen negativen Kontrast (Signalabfall im Zielorgan) und Suszeptibilitätsartefakte.

20 Beispielsweise können sehr kleine superparamagnetische Eisenoxidpartikel (USPIO), die mit Dextran überzogen sind, eingesetzt werden. Die Partikel werden in Phagozyten in funktionelles Lymphknotengewebe eingelagert, nicht jedoch in metastatisches Gewebe, in dem Phagozytose nicht stattfindet. Ein Maximum der Anreicherung dieses Kontrastmittels innerhalb der Lymphknoten ist erst nach etwa 24 – 48 h nach der Verabreichung erreicht. Die Zielstrukturen sind dunkel, da diese Stoffe als negative Kontrastmittel die Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 und insbesondere T_2^* durch ihren Suszeptibilitätseffekt deutlich vermindern.

25

30 (c) Bei systemischer Gabe von lymphotropen Kontrastmitteln führt die sich dort einstellende lange Verweilzeit im Blut (intravasale Kontrastmittel) zu einer schweren Abgrenzbarkeit der üblicherweise unmittelbar neben den Blutgefäßen lokalisierten Lymphknoten. Beispiele für diese Kontrastmittel sind in: „*Magnetic Resonance in Medicine*“; P.A.Rinck; 4. Auflage;

Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, 2001, angegeben.

Auch die Darstellung arteriosklerotischer Ablagerungen in der Gefäßwand, sogenannter Plaques, ist von besonderem Interesse. Da die meist intravasalen Kontrastmittel einen Signalanstieg im Inneren der Blutgefäße bewirken, ist es direkt nach der Verabreichung der Kontrastmittel nahezu unmöglich, einen Plaque in der Gefäßwand abzugrenzen. Die arteriosklerotischen Ablagerungen sind von den Blutgefäßen unmittelbar nach der Verabreichung in das Blutsystem nur sehr schwer unterscheidbar. Daher ist es wie zur Darstellung von Lymphknoten erforderlich, zwischen Gabe des Kontrastmittels und Darstellung mit einer Bildgebungstechnik eine lange Wartezeit verstreichen zu lassen. Zur Darstellung der Plaques können spezielle Kontrastmittel eingesetzt werden. Um die Plaques vom Inneren des Blutgefäßes zu differenzieren, kann ausgenutzt werden, dass das Kontrastmittel in den Plaques länger verbleibt als im Blutstrom, so dass die Plaques nach einer Wartezeit von etwa 12 – 48 h noch signalverstärkt, das Blut jedoch wieder signalärmer dargestellt werden. Wie für die Lymphographie ist es für die Darstellung der Plaques im klinischen Alltag aber oft nicht vertretbar, eine derart lange Wartezeit zwischen Verabreichung und Aufnahme einzuhalten, da ein Patient dann zweimal zur Untersuchung einbestellt werden müsste.

Bei der Untersuchung eines Körpers, insbesondere eines menschlichen oder tierischen Körpers, mit einem Kernresonanzexperiment kann entweder eine sogenannte Spin-Echo-Sequenz mit 90° - 180° -Anregung oder anstelle dieser Anregung oder zusätzlich zu dieser eine messbare Signalfolge auch mit einer Gradientenpulsfolge (Gradientenechomethode) erzielt werden. Nach dem 90° -Hochfrequenzpuls wird in diesem Falle zuerst ein Gradientenpuls beispielsweise in x-Richtung geschaltet. Danach wird ein Gradientenpuls in $-x$ -Richtung, d.h. mit invertiertem Gradientenvorzeichen, appliziert. Dadurch refokussieren die zunächst dephasierten Spins zu einem messbaren Signal, das in einem mit ω_0 rotierenden Koordinatensystem als Summenvektor dargestellt werden kann.

Zur orts aufgelösten Darstellung der Kernspins in einem zu untersuchenden Betrachtungsfeld (FOV: field-of-view) in einem Körper müssen die Kernspins einzelnen Raumelementen zuordenbar sein. Hierzu wird der Effekt ausgenutzt, dass die Larmorfrequenz $\omega(x,t)$ von der Magnetfeldstärke $B(x,t)$ abhängig ist. Bei einer Schichtabtastung wird bei Anwendung eines Magnetfeldgradienten in Form eines Gradientenpulses während des 90° -Pulses in z-Richtung nur eine dünne Schicht („slice“) angeregt, in der die Magnetfeldstärke B_0 gerade der Larmorfrequenz ω_0 entspricht. Dadurch dass nur Kerne angeregt werden, die sich innerhalb der Schicht unter Resonanzbedingungen befinden, wird eine einfache Zuordnung von Kernen beispielsweise in z-Richtung erreicht. Um auch eine Ortsauflösung in x- und y-Richtung zu erreichen, werden nach Anwendung des 90° -Pulses weitere Gradientenpulse entlang der x- bzw. der y-Richtung geschaltet: In y-Richtung wird eine Gradientenschaltung im Anschluss an den 90° -Puls eingefügt („phase“). Die Ortsinformation in y-Richtung ist in der Phasenverschiebung der präzedierenden Kernspins enthalten, die durch diesen zeitweilig geschalteten Gradienten verursacht wird (Phasenkodierung). Die Ortsinformation wird aus dem Antwortsignal durch Fourier-Transform-(FT)-Analyse zugänglich gemacht. Um in y-Richtung unterschiedliche Phasenverschiebungen zu erreichen und so eine eindeutige Ortsinformation der Kernspins in dieser Raumrichtung zu erhalten, werden Gradientenschaltungen in aufeinander folgenden Pulssequenzen eingefügt, die nacheinander in Inkrementen erhöht oder erniedrigt werden, wobei die *phase*-Gradienten mit Gradientensteigungen zwischen zwei Maximalwerten $+G$ und $-G$ variiert werden. In gleicher Weise wird auch in x-Richtung eine erste Gradientenschaltung eingefügt („read“), die die erforderliche Information über die Ortsauflösung der Kernspins in x-Richtung enthält. Zur Erzeugung eines Echosignals wird dann eine zweite *read*-Gradientenschaltung mit unterschiedlicher Polarität zur ersten eingefügt, die nach einer Dephasierung der Spins in der x-y-Ebene aufgrund der ersten *read*-Gradientenschaltung zu einer Refokussierung der Kernspins aufgrund der Schaltung des zweiten Pulses führt, so dass ein Antwortsignal entsteht. Da durch die *read*-Gradientenschaltung in Abhängigkeit vom Ort in x-

Richtung unterschiedliche Magnetfelder im Bereich $B_0 \pm \Delta B$ während der Refokussierung anliegen, können die von unterschiedlichen Orten stammenden Signale anhand der unterschiedlichen Frequenzen im Bereich $\omega_0 \pm \Delta\omega$ separiert werden (Frequenzkodierung). Zur Ortsdarstellung wird wiederum die FT-Analyse eingesetzt.

Eine Beschleunigung der Messung kann dadurch erreicht werden, dass die Kernspins mit einem RF-Puls angeregt werden, der zu einem Kippen der Nettomagnetisierung von weniger als 90° führt (flip-Winkel $\alpha < 90^\circ$).

10



Während die einzelnen Schichten in dem zu untersuchenden Körper bei der zuvor beschriebenen 2D-FT nacheinander untersucht werden, kann auch eine dreidimensionale Darstellung eines zu untersuchenden Körpers in einer einzigen Pulsfolge ohne Schichtung erzeugt werden (3D-FT): Hierzu werden die vorgenannten Pulsfolgen für den *phase*- und den *readout*-Gradientenpuls angewendet. Auf den *slice*-Gradientenpuls während des RF-Pulses folgt zusätzlich ein nachgeschalteter *slice*-Gradientenpuls mit invertierter Polarität, wobei der zweite *slice*-Gradientenpuls in aufeinander folgenden Pulssequenzen in Inkrementen zwischen zwei Maximalwerten +G und -G erhöht oder erniedrigt wird.

20



Zur Darstellung von Blutgefäßen (Angiographie) sind verschiedene Techniken eingesetzt worden, die in einigen Fällen darin bestehen, das Signal von den Blutgefäßen in einer Aufnahmesequenz zu unterdrücken und in einer anderen mit Flusskompensation, d.h. ohne Dephasierung der bewegten Kernspins (Signalträger), aufzunehmen. Zur Differenzierung der Gefäße von umliegendem ruhendem Gewebe wird dann eine Differenz zwischen beiden Aufnahmen gebildet, die einen guten Kontrast zwischen den Gefäßen und dem umliegenden Gewebe erzeugt, wobei die Blutgefäße hell dargestellt werden. Eine Gegenüberstellung der Verfahren ist in „*Black Blood Angiography*“; W.Lin, M.Haacke, R.R.Edelman; in: „*Magnetic Angiography, Concepts and Applications*“ (Hrsg.: E.J.Potchen, E.M.Haacke, J.E.Siebert, A.Gottschalk), Mosby, St. Louis (1993)

25

30

enthalten.

Seit Beginn der klinischen MR-Bildgebung sind Verfahren eingesetzt worden, mit denen MR-Signale bewegter Signalträger unterdrückt werden können.

- 5 Nachfolgend sollen die wesentlichen Verfahren zur Unterdrückung bewegter MR-Signalträger diskutiert werden:

- 10 a) Schon in der klassischen MR-Messesequenz, der Spin-Echo-Sequenz, werden bewegte Spins intrinsisch unterdrückt, da diejenigen Spins, die zwischen dem 90° -Anregungspuls und dem 180° -Refokussierungspuls die Messschicht verlassen, nicht zum MR-Signal beitragen. Dieser Laufzeiteffekt wird mit zunehmender Echozeit TE, die bei einer klassischen Spin-Echo-Sequenz mit 90° - und 180° -Puls doppelt so lang ist wie die Zeitspanne zwischen 90° -Puls und 180° -Puls, oder verringerter Schichtdicke stärker.
- 15 Diese Technik ist jedoch für Gradientenechosequenzen ohne 180° -Pulse nicht geeignet. Daher kann dieser Effekt für eine schnelle Aufnahmezeit nicht genutzt werden: Es ist technisch allerdings fast unmöglich, in praktikablen Messzeiten dreidimensionale Volumina mit Spin-Echo-Sequenzen darzustellen, während dies mit schnellen Gradientenechoverfahren, speziell mit der mittels Kontrastmitteln verstärkten Magnetresonanz-Angiographie, in wenigen Sekunden gelingt.

- 25 b) In konventionellen Magnetresonanz-Verfahren zur Unterdrückung von Blutgefäßsignalen wird das Signal der Blutgefäße außerhalb der Bildgebungsschicht gesättigt, indem beispielsweise parallel zur Messschicht sogenannte Saturationsschichten positioniert werden. Da hier keine 180° -Pulse bei der Signalauslese eingesetzt werden, kann dieses Sättigungsverfahren mit nahezu jeder beliebigen Bildgebungstechnik in der Magnetresonanztechnik kombiniert werden. Grundsätzlich wird mit diesem Verfahren der Vorteil
- 30 ausgenutzt, dass Blut gegenüber anderen Geweben eine sehr lange T_1 -Relaxationszeit hat und in der direkt auf die Sättigung folgenden Signalauslese in der Messschicht nur gesättigtes Blut vorhanden ist, das nahezu kein

Signal liefert. In einer Variante dieses Verfahrens wird die Magnetisierung nur außerhalb der Messschicht invertiert. Danach wird solange gewartet, bis die Längsmagnetisierung der Signalträger im Blut (entlang der z-Achse) aufgrund der T_1 -Relaxation einen Nulldurchgang aufweist. Die in die Messschicht eingeflossenen Signalträger im Blut tragen dann nicht zum MR-Signal bei.

- c) In Gradientenechobildern wurde schon relativ früh beobachtet, dass schnell aus einer Gefäßverengung strömendes Blut in einer bestimmten Verwirbelungszone (Jet) eine artifizielle Signalreduktion hervorruft. Dieser Effekt beruht darauf, dass bewegte Spins unter Einwirkung von Gradienten, die zur Ortskodierung in der MR-Bildgebung benötigt werden, eine zusätzliche Phase akkumulieren, die von der Bewegungsgeschwindigkeit der Spins abhängig ist. Im Jet treten innerhalb eines Bildelements (Pixel) viele verschiedene Phasen auf, so dass die phasenkohärente Addition der MR-Signale zu einer Reduktion des Summensignals im MR-Bild führt. Dieses Phänomen wird als *intravoxel incoherent motion* bezeichnet und ist auch aus der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung bekannt. Dieser Effekt kann noch dadurch verstärkt werden, dass Gradienten so zur Bildgebung hinzugefügt werden, dass die Ortskodierung unbeeinflusst bleibt, während die geschwindigkeitsabhängige Phase maximiert wird. Diese Technik wird *Black Blood Angiography* genannt. Sie wird in Verbindung mit Spin-Echo-Sequenzen implementiert, um deren zusätzliche Signalunterdrückung auszunutzen. Umgekehrt kann dieser Effekt auch zur Darstellung von Blutgefäßen verwendet werden, indem zwei Datensätze ohne und mit zusätzlicher Gradientenschaltung voneinander subtrahiert werden (*Rephase/Dephase Imaging*).

Zur Darstellung von Blutgefäßen werden in der klinischen Praxis entweder die Spin-Echo-Methode eingesetzt, die durch eingebaute Dephasiergradienten noch effizienter gemacht wird (*Black Blood Angiography*), oder die *Rephase/Dephase*-Methode, die hauptsächlich zur positiven Darstellung der peripheren

Arterien eingesetzt wird. Beide Techniken sind bisher nicht in Kombination mit Kontrastmitteln eingesetzt worden. Vielmehr wirkt sich hier der intrinsische Kontrast des bewegten Blutes zur Blutgefäßdarstellung aus. Bei der *Rephase/Dephase*-Methode bedeutet dies, dass in der Subtraktion der beiden Datensätze Gefäße nur dann hell erscheinen, wenn genügend frisches Blut in die Messschicht einfließt.

Allerdings sind auch Untersuchungen mittels *Black Blood Angiography* bekannt, die beispielsweise zur Darstellung von arteriosklerotischen Ablagerungen in Blutgefäßen eingesetzt worden sind. So ist in „*Extracranial Carotid Arteries: Evaluation with „Black Blood MR Angiography“*“; R.R.Edelman, H.P.Mattle, B.Wallner, R.Bajakian, J.Kleefield, B.Kent, J.J.Skillman, J.B.Mendel, D.J.Atkinson; Radiology; 1990; 177:45-50, eine Gegenüberstellung der *Bright Blood Angiography* zur *Black Blood Angiography* zur Darstellung von krankhaften Veränderungen der A. carotis beschrieben. *Black Blood Angiography* soll gegenüber *Bright Blood Angiography* den Vorteil bieten, dass Funktionsstörungen sehr genau dargestellt werden können. Zur Darstellung von Läsionen in der *Black Blood Angiography* wurde eine 2D-Spin-Echo-Methode eingesetzt, da Gradientenechosequenzen nicht geeignet waren, die bewegten Kernspins zu unterdrücken, obwohl die untersuchten Schichten gesättigt wurden. Um eine Unterdrückung zu erreichen, hätte die Echozeit TE verlängert werden müssen. Dies hätte jedoch zu einer Verringerung der Auflösung der Strukturen an den Blutgefäßen und zu einem verminderten Kontrast zwischen Blutgefäß und Muskelgewebe geführt.

Mit den bisher bekannten Verfahren zur Unterdrückung von Blutgefäßen gelingt es grundsätzlich, deren Darstellung zu vermeiden, wenn kein Kontrastmittel im Blutstrom vorhanden ist. Wird jedoch ein die Relaxationszeiten verkürzendes Kontrastmittel gegeben, so ist es in den dargestellten Schichten in einem menschlichen oder tierischen Körper fast unmöglich, pathologische Strukturen in den Lymphgefäßen und von arteriosklerotischen Ablagerungen in den Blutgefäßen ohne weiteres zu erkennen, insbesondere wenn diese relativ klein

sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt von daher die Aufgabe zugrunde, Mittel zu finden, mit denen insbesondere kleine pathologische Strukturen problemlos
 5 erkannt und dargestellt werden können. Vor allem soll eine kontrastreiche, überlagerungsfreie und eindeutige Darstellung von angrenzend an Blutgefäße im menschlichen oder tierischen Körper liegenden, nicht bewegten Strukturen möglich sein. Insbesondere sollen Metastasen im Lymphgewebe sowie in Plaques einfach und schnell erkennbar und darstellbar sein.

10



Das Problem wird gelöst durch die in Anspruch 1 angegebene bildgebende Anordnung und das in Anspruch 9 angegebene Verfahren. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

15 Sofern nachfolgend und in den Ansprüchen angegeben ist, dass Magnetfeldgradientenecho-Pulssequenzen in einer bestimmten Raumrichtung geschaltet werden, so ist darunter zu verstehen, dass die Sequenzen in einer oder zwei beliebigen oder allen drei Raumrichtungen geschaltet werden können. In gleicher Weise ist unter der Angabe, dass die Magnetisierung von fließendem Me-
 20 dium in einer Raumrichtung abgeschwächt werden kann, zu verstehen, dass die Magnetisierung in einer oder zwei beliebigen Raumrichtungen oder in allen drei Raumrichtungen abschwächbar ist.



Zur Darstellung pathologischer Strukturen mit z.T. mikroskopisch kleinen Ab-
 25 messungen im Lymphsystem sowie in den Blutgefäßen mittels Magnetresonanztomographie wird ein Magnetresonanz-(MR)-Kontrastmittel eingesetzt, das von dem zu untersuchenden Körper aufgenommen wird. Zur Bilddarstellung wird eine Kernspintomographievorrichtung zum Gewinnen von Daten für eine orts aufgelöste Bilddarstellung des Magnetresonanzverhaltens der Atomkerne
 30 in einem ausgewählten Betrachtungsbereich in einem Körper eingesetzt. Die Vorrichtung ist hierzu so ausgebildet und programmiert, dass der Körper durch die Vorrichtung Hochfrequenz- und Magnetfeldgradientenechopulssequenzen

aussetzbar ist, die eine Magnetisierung in dem Körper erzeugen. Die Magnetisierung von Signalträgern (Spins von Atomkernen, insbesondere ^1H -Kernen), die sich in in mindestens einer Raumrichtung fließendem Medium, insbesondere Blut, befinden, werden durch Dephasierung der Spins der Atomkerne in diesem fließenden Medium abgeschwächt, so dass eine Darstellung von sich in unmittelbarer Nähe des fließenden Mediums befindenden Strukturen erheblich vereinfacht wird, selbst wenn diese mikroskopisch klein sind, da Blut dadurch dunkel dargestellt wird. Erst durch die Verabreichung eines MR-Kontrastmittels ist es möglich, die gesuchten feinen Strukturen zielgerichtet zu finden und mit Sicherheit zu erkennen.

Durch Realisierung der Erfindung können beispielsweise Lymphknoten einer bestimmten Region im menschlichen oder tierischen Körper oder des gesamten Körpers mit hoher räumlicher Auflösung dargestellt werden, da zum einen die bewegten Signalträger aus den Blutgefäßen unterdrückt werden und die Zielstrukturen zum anderen von Kontrastmitteln verstärkt dargestellt werden, so dass diese besonders gut hervortreten. Die von den Blutgefäßen stammende Signalintensität wird erfindungsgemäß selektiv unterdrückt, so dass beispielsweise auch die Lymphknoten in unmittelbarer Nähe zu großen Blutgefäßen dargestellt und gegen das Gefäß abgegrenzt werden können. Dasselbe gilt auch für arteriosklerotische Ablagerungen, sog. Plaques, in den Blutgefäßwänden.

Herkömmliche Sättigungsverfahren, die zur Unterdrückung bewegter Signalträger entwickelt wurden, sind zur Abgrenzung der Lymphknoten und Plaques in Kombination mit Kontrastmitteln dagegen nicht einsetzbar, da sich die abgesättigte Magnetisierung in Gegenwart der Kontrastmittel innerhalb weniger Millisekunden wieder erholt und in der nachfolgenden Signalauslese zur Verfügung steht. Dieser Effekt wird durch die massive, von der Kontrastmittelkonzentration abhängige T_1 -Verkürzung hervorgerufen. Im Gegensatz hierzu ist die erfindungsgemäße Dephasierung der Kernspins durch Verwendung von Gradientenpulssequenzen in Gegenwart von Kontrastmitteln einfach erreichbar und

dieser daher überlegen. Gegenüber der *Rephase/Dephase Imaging*-Methode ist das erfindungsgemäße Verfahren etwa um den Faktor 2 schneller, da auf den *Rephase*-Teil der Methode verzichtet werden kann.

- 5 Zur Darstellung insbesondere von lymphatischem Gewebe und arteriosklerotischen Ablagerungen in Blutgefäßen werden MR-Kontrastmittel eingesetzt, die gegebenenfalls vorteilhaft auf die jeweilige Anwendung zugeschnitten sind. Die Kontrastmittel sollen vorzugsweise folgende Bedingungen erfüllen:

- 10 a) Sie sollen mit der gewählten Sequenz zu einer Signalverstärkung im MR-Bild führen.
- b) Sie sollen sich in der Zielstruktur anreichern, d.h. im lymphatischen Gewebe bzw. in arteriosklerotischen Ablagerungen. Hierzu ist es selbstverständlich erforderlich, dass die Kontrastmittel zur Darstellung von
- 15 Lymphknoten lymph-gängig und zur Darstellung von Plaques plaque-gängig sind.
- c) Sie sollten sich auch im Blutgefäßsystem anreichern.

Zur Detektion von Metastasen des Lymphsystems sind beispielsweise die bereits zuvor erwähnten beschichteten Eisenoxid-Partikel in Form der USPIO

20 geeignet. Allerdings benötigen beschichtete Eisenoxid-Partikel eine längere Zeit zur Anreicherung in den Lymphknoten. Außerdem sind diese Kontrastmittel wegen des negativen Kontrastes nicht zur Darstellung der Lymphgefäße geeignet.

25 Vorteilhaft verwendbar sind vor allem u.a. Gadolinium enthaltende Verbindungen. Zur Lymphographie sind polymere Verbindungen, wie die von L.Harika, R.Weissleder, K.Poss, C.Zimmer, M.I.Papisov, T.J.Brady in: „*MR Lymphography with a Lymphotropic T_1 -Type MR Contrast Agent: Gd-DTPA-PGM*“; MRM; 1995; 33:88-92 und von G.Staatz, C.C.Nolte-Ernsting, A.Bucker et al. in: „*Interstitial T_1 -Weighted MR Lymphography with Use of the Dendritic Contrast Agent Gadomer-17 in pigs*“; Rofo. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen

30

Bildgeb. Verfahr.; 2001; 173:1131-1136 beschriebenen Verbindungen, sowie lipophile Verbindungen, die Aggregate oder Mizellen bilden, wie die von B.Misselwitz, J.Platzek, B.Raduechel, J.J.Oellinger, H.J.Weinmann in: „Gadofluorine 8: Initial Experience with a New Contrast Medium for Interstitial MR Lymphography“; Magma; 1999; 8:190-195 und von G.Staatz, C.C.Nolte-Ernsting, G.B.Adam et al. in: „Interstitial T₁-Weighted MR Lymphography: Lipophilic Perfluorinated Gadolinium Chelates in Pigs“; Radiology; 2001; 220:129-134 beschriebenen Verbindungen, einsetzbar.

10 Besonders geeignet sind solche Verbindungen, die bereits innerhalb sehr kurzer Zeit nach Verabreichung im lymphatischen Gewebe angereichert werden. Es handelt sich hierbei vorzugsweise um mit polaren Resten, beispielsweise Zuckerresten, sowie fluorierten Seitenketten versehene Gadoliniumkomplexe, die zu Mizellen mit einer Größe von 4 – 6 nm aggregiert sind. Derartige Verbindungen sind beispielsweise in WO 02/14309 A1 beschrieben. Mit diesen Kontrastmitteln kann die MR-Untersuchung nach der Verabreichung bereits innerhalb von wenigen Minuten bis zu einer Stunde durchgeführt werden. Auch zur Darstellung arteriosklerotischer Ablagerungen (plaques) können diese speziellen Gadoliniumverbindungen verwendet werden.

20 Weiterhin können auch Verbindungen anderer paramagnetischer Metallionen verwendet werden, beispielsweise Verbindungen von Mn(II), Dy(III) und Fe(III). Gd(III)-, Mn(II)- und Fe(III)-Verbindungen wirken als positive Kontrastmittel, da diese Mittel die longitudinale Relaxationszeit T₁ reduzieren, so dass diejenigen Partien in einem MR-Bild, in die das Kontrastmittel aufgenommen worden ist, aufgehellte sind. Dagegen wirken Dy(III)-Verbindungen ebenso wie Eisenoxid-Partikel als negative Kontrastmittel, da sie durch ihren Suszeptibilitätseffekt T₂ und insbesondere T₂* erniedrigen, so dass die Partien in einem MR-Bild, in die diese Kontrastmittel aufgenommen worden sind, dunkler erscheinen. Insofern sind letztere Verbindungen nicht so gut geeignet wie Mn(II)- und Fe(III)-Verbindungen.

Anstelle der vorgenannten Kontrastmittel können auch andere Kontrastmitteltypen eingesetzt werden, beispielsweise Stickoxide, die wie die genannten Metallionen paramagnetisch sind. Weiterhin werden auch gasgefüllte Mikrobläschen vorgeschlagen, die beispielsweise mit Stickstoff oder Perfluorpropan gefüllt sein können. Derartige Systeme sind beispielhaft in US 6,315,981 A beschrieben.

Ferner können anstelle von paramagnetischen oder superparamagnetischen Stoffen auch diamagnetische Verbindungen als Kontrastmittel eingesetzt werden, die kein ^1H enthalten sondern andere Signalträger, beispielsweise Fluorkohlenwasserstoff-Verbindungen. Anstelle der ^1H -MR-Tomographie wird in diesem Falle eine ^{19}F -MR-Tomographie durchgeführt, da auch der ^{19}F -Atomkern einen Kernspin von $\frac{1}{2}$ aufweist, wobei das gyromagnetische Verhältnis für ^{19}F von dem für ^1H deutlich verschieden ist, so dass diese Atomkerne im MR-Bild einen Bildkontrast bilden. Es sollte sich hierbei um solche Verbindungen handeln, die in die Zielstrukturen aufgenommen werden. Falls diese Verbindungen eine lange Verweilzeit im Blut aufweisen, können die Zielstrukturen mit der vorliegenden Erfindung selektiv sichtbar gemacht werden, ohne dass die Blutgefäße die Erkennung dieser Strukturen verhindern.

Das MR-Kontrastmittel kann dem menschlichen oder tierischen Körper insbesondere intravenös verabreicht werden. Das Kontrastmittel kann jedoch prinzipiell auch intraarteriell, perkutan, insbesondere subkutan, ferner peroral, intraperitoneal, intramuskulär oder auf eine andere Weise gegeben werden.

Zur Abschwächung der Magnetresonanzsignale von Spins in fließendem Medium wird erfindungsgemäß von dem Effekt Gebrauch gemacht, dass die Spins der in dem Betrachtungsbereich in dem zu untersuchenden Körper enthaltenen Atomkerne während der Bewegung dephasieren, während dies für nicht bewegte Spins nicht zutrifft. Dies ist durch geeignete Schaltung der Magnetfeldgradientenpulse erreichbar. Um zu ermitteln, unter welchen Bedingungen die Signale abgeschwächt werden, wird von folgender Gleichung für die Phase der

jeweiligen Kernspins ausgegangen, die orts- und zeitabhängig ist und die eine Funktion des Ortes x innerhalb eines Gradientenfeldes, der zeitabhängigen Gradientenfeldstärke $G(t)$ und des Zeitpunktes t nach einer Anregung der Atomkerne mit einem Hochfrequenzpuls ist:

5

$$\varphi(x, t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot x dt' \quad [1]$$

Die Konstante γ ist das gyromagnetische Verhältnis und beträgt für die in der Magnetresonanz-Bildgebung hauptsächlich verwendeten Protonen in praktischen Einheiten $2\pi \cdot 42,577 \text{ MHz/T}$.

10

Bewegen sich nun die angeregten Atomkerne, während ein Gradient eingeschaltet ist, mit einer Bewegungskomponente parallel zur Raumrichtung des Gradienten, so wird der Ort x , an dem sich die Atomkerne zum Zeitpunkt t gerade befinden, ebenfalls zeitabhängig. Daher lässt sich Gleichung [1] wie folgt umformulieren:

15

$$\varphi(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot x(t') dt'$$

20

Daraus ergibt sich durch Entwickeln in eine Taylorreihe und Vernachlässigen höherer Terme folgende Beziehung:

$$\begin{aligned} \varphi(t) &= \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot \left(x_0 + v_0 \cdot t' + \frac{a_0}{2} \cdot t'^2 + \dots \right) dt' \\ &\approx \gamma \cdot x_0 \cdot \int_0^t G(t') dt' + \gamma \cdot v_0 \cdot \int_0^t G(t') \cdot t' dt' \end{aligned} \quad [2]$$

25

x_0 ist der Ausgangsort des Atomkerns bei der Bewegung während einer Gradientenpulssequenz, und v_0 ist die konstante Geschwindigkeit des fließenden

Mediums. Als Abkürzung für die Zeitintegrale, multipliziert mit γ , werden M_0 und M_1 eingeführt, so dass sich folgende Beziehung ergibt:

$$\varphi(t) = x_0 \cdot M_0 + v_0 \cdot M_1. \quad [2a]$$

5

M_0 ist als Gradientenmoment nullter Ordnung bekannt und M_1 als Gradientenmoment erster Ordnung. Zeitabhängige Gradientenmomente i -ter Ordnung $M_i(t)$, die in Gleichung [2a] bereits vernachlässigt wurden, sind folgendermaßen definiert:

10

$$M_i(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') t'^i dt' \quad [3]$$

15

Gradientenschaltungen, bei denen M_0 (Gradientenmoment nullter Ordnung) Null ist, sind zur Erzeugung von durch Gradientenschaltungen erzeugten Echo-signalen erforderlich, da die Kernspins nur unter dieser Bedingung rephasieren. Herkömmliche Gradientenschaltungen, bei denen M_1 (Gradientenmoment erster Ordnung) Null ist, werden als flusskompensiert bezeichnet, da hier Kernspins, die sich mit konstanter Geschwindigkeit in einem fließenden Medium bewegen, keine durch die Bewegung verursachte zusätzliche Dephasierung erfahren, so dass sie bei der Bildgebung hell erscheinen. Aus der Definition der Gradientenmomente M_i ergibt sich, dass bei kurzen Zeiten nur die niedrigen Momente zur Signalphase beitragen, während höhere Momente mit t^i skalieren und somit klein bleiben.

20

25

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich, dass M_1 möglichst groß sein muss, um die Signale von bewegten Kernspins zu unterdrücken, da die Dephasierung in diesem Fall besonders groß ist. Das bedeutet, dass die Magnetresonanzsignale des in der mindestens einen Raumrichtung fließenden Mediums in dem Körper durch Flussdephasiergradientenpulse dadurch abgeschwächt werden können, dass ein Gradientenmoment erster Ordnung $M_1(t)$ in dieser Raumrichtung gemäß folgender Beziehung:

30

$$M_1(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot t' dt'$$

maximiert wird, wobei

γ das gyromagnetische Verhältnis der Atomkerne,

5 $G(t')$ eine zeitabhängige Gradientenfeldstärke in dieser Raumrichtung
und

t die seit dem Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses zur Anregung
der Atomkerne verstrichene Zeitspanne

sind.

10

Durch Berücksichtigung von Gradientenmomenten höherer Ordnung gemäß
Gleichung [3] mit $i > 1$ kann eine Dephasierung auch solcher fließender Medien
erreicht werden, die nicht nur eine konstante Geschwindigkeit aufweisen, son-
dern während der Gradientenschaltungen auch beschleunigt oder verzögert
15 werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Magnetisierung
des in der mindestens einen Raumrichtung fließenden Mediums in dem Körper
durch Dephasierung der Spins dadurch abgeschwächt, dass Gradientenmo-
20 mente i -ter Ordnung $M_i(t)$, insbesondere Gradientenmomente erster Ordnung
 $M_1(t)$, in dieser Raumrichtung maximiert werden.

Befinden sich beispielsweise innerhalb eines Bildelements Atomkerne mit Ge-
schwindigkeiten innerhalb eines Geschwindigkeitsintervalls von 0 bis v_{\max} mit
25 gleicher Häufigkeit und werden die dazugehörigen Kernspins mit gleicher Sig-
nalintensität abgebildet, so verschwindet das Summensignal dieser Kernspins
genau dann, wenn die durch M_1 hervorgerufene Phase genau 2π (d.h. 360°)
beträgt, so dass dann folgende Beziehung gilt:

30

$$2\pi = v_{\max} \cdot M_1$$

[4],

wobei v_{\max} eine maximale Geschwindigkeit des fließenden Mediums in dem zu untersuchenden Körper ist, bis zu der eine Dephasierung nicht effektiv erreicht wird.

- 5 Auch für Geschwindigkeiten, die größer als v_{\max} sind, bleibt das Summensignal sehr klein, so dass v_{\max} als Grenzggeschwindigkeit interpretiert werden kann, unterhalb der eine Signalunterdrückung in dem fließenden Medium nicht effektiv funktioniert. Das bedeutet, dass das Signal bewegter Kernspins dann erhalten bleibt und nicht unterdrückt wird, wenn sich diese Kernspins mit einer Geschwindigkeit bewegen, die kleiner ist als v_{\max} . Daher ist die Kenntnis der typischen Geschwindigkeiten in zu untersuchenden Blutgefäßen von Interesse, um die Erfindung wirksam einsetzen zu können. Da sich Blut in venösen Strukturen nur sehr langsam bewegt, sind diese Strukturen im Allgemeinen gut erkennbar, da die dort enthaltenen Kernspins nicht dephasiert und damit unterdrückt werden.
- 10 15 Dies ist für die Darstellung von lymphatischem Gewebe und Plaques jedoch nicht nachteilig, da diese eher den Arterien benachbart sind. Soll auch venöser Fluss unterdrückt werden, so müssen stärkere und/oder längere Gradientenschaltungen eingesetzt werden.
- 20 Im Allgemeinen wird eine vorgegebene Gradientenschaltung ein nicht-verschwindendes Gradientenmoment erster Ordnung M_1 aufweisen, so dass die Gradientenschaltung nicht flusskompensiert ist. Derartige Gradientenschaltungen werden üblicherweise zur Aufnahme nicht bewegter Signalträger eingesetzt. Allerdings werden zur Unterdrückung eines langsamen Flusses Gradientenmomente benötigt, die von typischen Bildgebungsgradienten nicht erreicht werden.
- 25 30 Dadurch dass spezielle Gradientenschaltungen eingesetzt werden, die zur Flussdephasierung führen, können in einer erfindungsgemäßen Ausführungsform herkömmliche bildgebende 2D- oder 3D-Gradientenechopulssequenzen, insbesondere flusskompensierte Gradientenechopulssequenzen, angewendet werden, in die Flussdephasiergradientenpulse eingefügt werden.

Sollen die Gradienten in einer bestehenden Gradientenechopulssequenz, die zur Bildgebung eingesetzt wird, beispielsweise in einer flusskompensierten Gradientenechopulssequenz, so modifiziert werden, dass ein großes Gradientenmoment erster Ordnung M_1 entsteht, so kann zu der schon vorhandenen Bildgebungsgradientenechopulssequenz additiv eine neue Sequenz, die Flussdephasiergradientenpulssequenz, zugefügt werden, die die Bedingung gemäß Gleichung [4] erfüllt und somit zu einer Maximierung von M_1 führt. Diese Bedingung ist notwendig, damit die Raumkodierung der Magnetresonanzsignale unbeeinflusst bleibt, so dass folgende Beziehung erfüllt ist:

$$M_0 = \int_0^t G(t') dt' = 0 \quad [5]$$

Diese Bedingung ist anschaulich dadurch interpretierbar, dass $+M_0$ dann gerade die Fläche unter einer Gradienten-Zeit-Kurve darstellt. Eine einfache Möglichkeit, diese Beziehung zu erfüllen, besteht darin, bipolare Gradientenpulse zu verwenden, d.h. zwei Gradienten unterschiedlicher Polarität, wobei deren jeweilige Stärke und Länge unterschiedlich sein können, die Pulse aber insbesondere auch gleich stark und lang sein können.

20

Beispielsweise können die Kernspins in einer Raumrichtung durch Schalten eines Gradientenpulses mit dem Zeitintegral A um einen bestimmten Betrag dephasiert werden. Durch späteres Schalten eines zweiten Gradientenpulses mit dem Zeitintegral $-A$ in derselben Raumrichtung werden nicht bewegte Signalträger wieder vollständig rephasiert, nicht aber bewegte Signalträger.

25

30

Alternativ zur Variante, bei der zu einer flusskompensierten Gradientenechopulssequenz die Flussdephasiergradientenpulse zugefügt werden, kann in einer weiteren Ausführungsform der Erfindung auch von einer nicht flusskompensierten Gradientenechopulssequenz ausgegangen werden. Nach Zufügen der weiteren Pulssequenz müssen allerdings die o.a. Bedingungen erfüllt sein,

wonach $M_0 = 0$ ist (Gleichung [5]) und M_1 gemäß Gleichung [4] maximiert ist.

Bei Verwendung von Kontrastmitteln zur besseren Darstellung mikroskopisch kleiner Strukturen in Lymphknoten oder von arteriosklerotischen Ablagerungen müssen die gewählten Pulszeiten für die Gradientenmomente sehr klein sein, da die Relaxationszeiten wegen der Verwendung der Kontrastmittel sehr kurz sind. Allerdings ist bei Anwendung sehr kurzer Gradientenpulse eine entsprechend hohe Gradientenfeldstärke in der kurzen Zeitspanne, die zur Verfügung steht, zu schalten. Bei der Implementierung bewegungssensitiver Gradientenpulse sind daher weiterhin folgende technische Randbedingungen zu beachten: Zur Erzeugung von Gradientenpulsen werden Gradientensysteme verwendet, die aus stromdurchflossenen Spulen bestehen. Diese Spulen werden von einem Stromverstärker angetrieben. Diese Verstärker können nur eine endliche Leistung aufbringen, so dass der Betrag der Gradientenfeldstärke in der Praxis beschränkt ist. Heute ist die Gradientenfeldstärke bei klinischen Magnetresonanztomographen beispielsweise auf 30 – 40 mT/m beschränkt:

$$|G(t)| \leq G_{\max} \quad [6a]$$

Dieser Wert kann in der Zukunft jedoch höher liegen.

Da die Spulenwindungen des Gradientensystems eine Induktivität darstellen, wird nach der Lenz'schen Regel darüber hinaus eine minimale Zeit benötigt, um auf eine maximale Gradientenfeldstärke zu schalten. Diese minimale Zeitspanne ist natürlich ebenso wie die maximale Gradientenfeldstärke von den jeweiligen technischen Möglichkeiten abhängig, so dass eine Verringerung der benötigten Zeit vom technischen Fortschritt abhängt. Die Anstiegszeit wird meist in Form einer Anstiegsrate s_{\max} (slew rate) angegeben:

$$|s(t)| = \left| \frac{dG(t)}{dt} \right| \leq \frac{G_{\max}}{t_{\min}} = s_{\max} \quad [6b]$$

Die vorgenannten Bedingungen nach den Gleichungen [6a] und [6b] können beispielsweise einfach dadurch realisiert werden, dass eine Flussdephasiergradientenpulssequenz mit langen Pulsen verwendet wird. Beispielsweise kann das Gradientenmoment erster Ordnung M_1 für einen bipolaren Gradientenpuls gegeben sein durch

$$M_1(t; G_{\text{bipolar}}, t_{\text{ramp}}, t_{\text{plateau}}, t_{\text{sep}}) = \gamma \cdot G_{\text{bipolar}} \cdot (t_{\text{ramp}} + t_{\text{plateau}}) \cdot (2t_{\text{ramp}} + t_{\text{plateau}} + t_{\text{sep}}) \quad [7]$$

wobei

- 10 G_{bipolar} : die maximale Gradientenfeldstärke,
- t_{ramp} : die Anstiegs-/Abfallzeit beim Einschalten/Ausschalten des Gradientenfeldes,
- t_{plateau} : die Zeitspanne, während der G_{bipolar} erreicht ist, und
- 15 t_{sep} : die Zeitspanne zwischen zwei Gradientenpulsen

sind. Zur näheren Erläuterung dieser Parameter wird auf Fig. 1 verwiesen.

Für erfindungsgemäße kontrastmittelunterstützte Untersuchungen sind die Gradientenpulse zur Flussdephasierung möglichst kurz zu halten. Insbesondere sollen die zusätzlich für die Flussdephasierung verwendeten Gradientenpulse möglichst kurz sein, da eine durch das Kontrastmittel hervorgerufene Verkürzung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 unweigerlich auch mit einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit T_2 einhergeht. Würden unter diesen Bedingungen lange Gradientenpulse geschaltet, so würden sich die Echozeiten TE für die Signalauslese verlängern, so dass sich in der Folge durch einen beschleunigten T_2 -Zerfall ein starker Signalverlust sowohl für bewegte als auch für ruhende Signalträger ergeben würde.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Gradientenpulssequenz Flussdephasiergradientenpulse in den drei (im kartesischen Koordinatensystem orthogonal aufeinander stehenden) Raumrichtungen. Die Gradientenechopulssequenzen in den jeweiligen Raumrichtungen werden da-

bei durch Einfügen der Flussdephasiergradientenpulse in bildgebende Gradientenechopulssequenzen gebildet.

Selbstverständlich können auch Flussdephasiergradientenpulse in nur einer oder nur zwei Raumrichtungen in bildgebende Gradientenechopulssequenzen eingefügt werden. Dies kann beispielsweise dann vorteilhaft sein, wenn fließendes Medium in den Raumrichtungen nicht abgeschwächt werden soll, in denen die Flussdephasiergradientenpulse nicht eingefügt werden. So kann insbesondere von Interesse sein, die Aorta zu unterdrücken, indem Flussdephasiergradientenpulse in z-Richtung geschaltet werden.

Die Gradientenechopulssequenzen können in beliebiger Weise gewählt werden, sofern nur $M_0 = 0$ und M_1 möglichst maximal sind, da die genaue Form dieser Gradientenpulse für die Realisierung der vorliegenden Erfindung irrelevant ist. Allerdings sollte der Zeitaufwand für das Einfügen der zusätzlichen Flussdephasiergradientenpulse kurz sein, um die Echozeiten der Sequenz zu minimieren. Dies ist notwendig, da die Signale aller ein Kontrastmittel anreichernden Strukturen in einem Körper einen verkürzten T_2 -Zerfall aufweisen, der bei langen Echozeiten zu einem massiven Signalverlust führen würde.

20

Grundsätzlich kann die Erfindung in zwei Ausführungsformen implementiert werden. Hierzu werden zwei verschiedene Varianten der Flussdephasierung eingesetzt. Beiden Varianten ist gemeinsam, dass eine Gradientenechopulssequenz geschaltet wird, die die Bedingungen erfüllt, wonach $M_0 = 0$ (Gleichung [5]) und M_1 gemäß Gleichung [4] maximiert ist. Zusätzlich sind die in den Gleichungen [6a] und [6b] formulierten Nebenbedingungen einzuhalten:

25

1. In einer ersten Implementierung werden bipolare Gradientenpulse in Frequenz- und Phasenkodierichtung vor der Signalauslese und in Schichtselektionsrichtung nach der Hochfrequenzanregung zwischen die eigentlichen Bildgebungsgradienten zusätzlich eingefügt (siehe hierzu auch Fig. 2a und 2b). Die Parameter G_{bipolar} , t_{ramp} und t_{sep} können beispielsweise fest vorge-

30

geben werden, so dass sich für eine minimale Plateauzeit $t_{\text{plateau}} = 0$ ms ein maximaler Wert für v_{max} ergibt.

Um auch größere Gradientenmomente erster Ordnung M_1 (und damit kleinere v_{max}) realisieren zu können, kann die Gradientenechopulssequenz beispielsweise so programmiert werden, dass mit zunehmender Echozeit $TE > TE_{\text{min}}$ symmetrisch Plateauzeiten t_{plateau} gemäß

$$t_{\text{plateau}} = \frac{1}{2} \cdot (TE - TE_{\text{min}}) \quad [8]$$

eingefügt werden. Damit können das Gradientenmoment erster Ordnung M_1 gemäß Gleichung [7] und die Geschwindigkeit v_{max} , oberhalb der eine massive Unterdrückung der Signale zu erwarten ist, indirekt über die Echozeit TE gemäß Gleichung [4] eingestellt werden.

2. In einer optimierten Implementierung werden die gesamten Bildgebungsgradienten einer vorgegebenen Pulssequenz, die zwischen Hochfrequenzanregung und Signalauslese verwendet werden, so neu berechnet, dass die zusätzlichen Gradientenbeiträge zur Maximierung des Gradientenmoments erster Ordnung M_1 ein über eine Grenzggeschwindigkeit v_{max} vorgegebenes Gradientenmoment erster Ordnung M_1 realisieren und gleichzeitig das Gradientenmoment nullter Ordnung M_0 des ursprünglichen Gradientenzuges nicht verändern (siehe hierzu Fig. 1c). Hierbei ist es häufig erforderlich, die Echozeit TE des Gradientenzuges zu verlängern. Allerdings sind die mit dieser Implementation realisierten Echozüge immer kürzer als die unter 1. beschriebenen Züge, da hier Bildgebungs- und Flussdephasiergradientenpulse gleichzeitig und nicht nacheinander ausgespielt werden. Das bei vorgegebenen Randbedingungen gemäß den Gleichungen [6a] und [6b] kürzeste Gradiententiming wird in einem solchen Ansatz durch numerische Optimierung gefunden.

Grundsätzlich gilt, dass der Unterschied zwischen den beiden Verfahren bei großen Grenzggeschwindigkeiten v_{\max} von Kernspins, die mit relativ kurzen und schwachen Gradientenpulsen dephasiert werden können, am größten ist, während die Flussdephasiergradientenpulssequenzen im Vergleich zu den Bildgebungsgradientenechopulssequenzen bei niedrigen Geschwindigkeiten den wesentlichen Beitrag zum Gradiententiming liefern, so dass die Echozeiten nur geringfügig differieren.

Somit stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Unterdrückung von Signalen in bewegten Medien durch Dephasierung von Kernspins zur Verfügung, bei denen die zu verwendenden Gradientenechopulssequenzen Flussdephasiergradientenpulssequenzen in mindestens einer Raumrichtung umfassen, wobei die Gradientenechopulssequenzen in der jeweiligen Raumrichtung durch Einfügen jeweiliger Flussdephasiergradientenpulse in bildgebende Gradientenechopulssequenzen gebildet oder gemäß den vorgenannten Randbedingungen berechnet werden. Durch die eingefügten bzw. neu berechneten Sequenzen werden Kernspins dephasiert, die sich in die Raumrichtungen bewegen, in der die Flussdephasiergradientenpulse wirksam sind.

Grundsätzlich kann die Auslese der Daten zur Bildgebung beliebig gestaltet werden. Eine vorteilhafte Pulssequenz ist die sogenannte FLASH-Sequenz (Fast Low Angle Shot), bei der ein Anregungspuls mit einem flip-Winkel $\alpha < 90^\circ$, beispielsweise 25° , eingestrahlt wird und Gradientenpulse zur Refokussierung eingesetzt werden. Zusätzliche Gradienten dienen zur Bildgebung und Flussdephasierung. Die zur Datenaquisition erforderliche Zeit wird reduziert, wenn der Anregungspuls mit einem flip-Winkel $\alpha < 90^\circ$ eingestrahlt wird.

Zur Beschleunigung der Aufnahme sind grundsätzlich auch Multipulssequenzen einsetzbar, beispielsweise EPI (echo planar imaging). Bei diesen Sequenzen werden nur ein Anregungspuls eingestrahlt und nacheinander eine Vielzahl von Gradientenpulsen zur orts aufgelösten Bildgebung geschaltet, so dass Refokussierungssignale mit jedem *readout*-Gradientenpuls erhalten werden. Da-

mit können in einer Gradientenechopulssequenz Daten beispielsweise für eine Reihe oder eine gesamte Matrix im k-Raum (erhaltene Messdaten vor der Umwandlung in die ortskodierten Bilddaten durch Fourier-Transformation) aufgenommen werden. EPI ist unter dem Gesichtspunkt vorteilhaft, dass die Daten

5 schnell abgetastet werden. Allerdings besteht in diesem Falle der Nachteil, dass sich bei Aufnahmen vieler Körperregionen, insbesondere im abdominalen Bereich, Artefakte zeigen, die Modifikationen, beispielsweise segmented EPI, erforderlich machen.

- 10 In einer Hauptvariante der vorliegenden Erfindung werden die Daten Punkt für Punkt mit separaten Gradientenechopulssequenzen aufgenommen derart, dass für jeden Punkt ein neuer Anregungspuls eingestrahlt wird. Diese Vorgehensweise ist zwar etwas zeitaufwendiger als die Verfahren, bei denen Multipulssequenzen eingesetzt werden. Die Methode ist jedoch wesentlich robuster
- 15 als ein Verfahren mit Multipulsfolgen. EPI weist zudem den Nachteil auf, dass sich Bildverschmierungen und Signalverluste bei den relativ langen Echozeiten einstellen, wenn Kontrastmittel eingesetzt werden, die den T_2^* -Zerfall beschleunigen.

- 20 In einer alternativen erfindungsgemäßen Verfahrensweise kann auch eine Bildgebungssequenz verwendet werden, bei der zunächst eine Transversalmagnetisierung erzeugt wird, indem die in z-Richtung ausgerichteten Spins zunächst zumindest teilweise durch Einstrahlen eines 90° -Pulses oder eines Pulses mit einem flip-Winkel $\alpha < 90^\circ$ in die x-y-Ebene umgeklappt werden, dann
- 25 die Spins mit einem geeigneten Flussdephasiergradientenpuls für bewegte Spins, bei dem $M_0 = 0$ ist, dephasiert werden und die Spins durch einen zweiten 90° -Puls schließlich wieder in die z-Richtung zurück geklappt werden. Der so in z-Richtung gespeicherten Magnetisierung ist dadurch als zusätzlicher Kontrast die Dephasierung eingeprägt, so dass sie mit jeder beliebigen Bildgebungssequenz ausgelesen werden kann. Diese Ausführungsform weist gegen-
- 30 über der FLASH-Sequenz allerdings den Nachteil auf, dass die durch die Kontrastmittel verursachte schnelle T_1 -Relaxation den in z-Richtung eingeprägten

Kontrast wieder nivelliert.

Weiterhin ist es auch denkbar, dass zusätzlich ein 180° -Puls zur Refokussierung eingestrahlt wird. Sehr nachteilig an dieser Vorgehensweise ist jedoch, dass die Datenaquisition eine deutlich längere Zeit in Anspruch nimmt als bei ausschließlicher Schaltung eines *readout*-Gradienten zur Refokussierung. Außerdem wird dadurch auch sehr viel mehr Energie in den zu untersuchenden Körper eingestrahlt. Dies führt zu einer nachteiligen Belastung des Untersuchungsobjekts.

Zur weiteren Beschleunigung der Aufnahmetechnik kann die Datenaquisition auch dadurch reduziert werden, dass nicht der maximale Datenbestand in einer der Fourier-Transformation zu unterwerfenden Datenmatrix im k-Raum aufgenommen wird. Beispielsweise kann in einer Ausführungsform lediglich eine Hälfte der Datenmenge aufgenommen und die andere Hälfte mit Nullen gefüllt werden. In einer anderen Ausführungsform werden lediglich 80% der Zeilen im k-Raum aufgenommen. Der restliche Teil wird wiederum mit Nullen gefüllt. In allen derartigen Fällen wird eine beschränkte Auflösung der Abbildung in Kauf genommen. Dies ist aber in vielen Fällen für die klinische Diagnostik, zumindest für eine erste orientierende Untersuchung, ausreichend.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist insbesondere folgende wesentliche Merkmale auf:

- einen statischen Magnet, insbesondere einen supraleitenden Elektromagnet,
- Gradientenvorrichtungen zur Erzeugung von Gradientenpulsen in drei orthogonal aufeinander stehenden Raumrichtungen, diese Vorrichtungen werden von stromdurchflossenen Spulen gebildet,
- eine Sendevorrichtung zur Erzeugung von Hochfrequenzsignalen, es handelt sich hierbei insbesondere um eine RF-Sendespule,
- eine Empfangsvorrichtung für Hochfrequenzsignale, es handelt sich

hierbei vorzugsweise um eine RF-Empfangsspule,

- eine Vorrichtung zur Ansteuerung der Gradientenvorrichtungen und der Sendevorrichtung, es handelt sich hierbei um Verstärker, sowie um programmierbare Vorrichtungen, mit denen die Gradientenpulssequenzen generiert werden können, ferner handelt es sich hierbei auch um programmierbare Vorrichtungen, mit denen die Sende- und Empfangsspulen angesteuert werden können,
- eine Auswertevorrichtung und
- eine Anzeigevorrichtung.

Die Sendevorrichtung und die Empfangsvorrichtung können in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung durch eine gemeinsame Vorrichtung realisiert sein. In diesem Falle ist zusätzlich ein Umschalter vorgesehen, der zur Ansteuerung dieser Vorrichtungen dient und zwischen dem Sendemodus und dem Empfangsmodus umschaltet.

Zur näheren Erläuterung der Erfindung dienen nachfolgende Figuren, die im Rahmen der einzelnen Beispiele beschrieben werden. Es zeigen im Einzelnen:

- Fig. 1: eine schematische Darstellung einer Gradientenechopulssequenz;
- Fig. 2a: eine schematische Darstellung einer flusskompensierten Gradientenechopulssequenz zur Aufnahme von zweidimensionalen MR-Daten ohne spezielle Gradientenschaltungen zur Unterdrückung bewegter MR-Signalträger;
- Fig. 2b: eine schematische Darstellung einer Gradientenechopulssequenz zur Aufnahme von zweidimensionalen MR-Daten in einer ersten erfindungsgemäßen Ausführungsform mit eingefügten Flussdephasiergradientenpulsen (dunkel markiert);
- Fig. 2c: eine schematische Darstellung einer Gradientenechopulssequenz zur Aufnahme von zweidimensionalen MR-Daten in einer zweiten erfindungsgemäßen Ausführungsform mit neu berechneten Fluss-

Flussdephasiergradientenpulsen, die gleichzeitig zur Bildgebung und zur Unterdrückung bewegter MR-Signalträger verwendet werden;

5 Fig. 3: Einzelbilder, aufgenommen mit einer 3D-Gradientenechopulssequenz mit Flussdephasierung in einer Raumrichtung, von einer Kopenhagen-Ratte nach Verabreichung eines lymph-gängigen MR-Kontrastmittels;

10 Fig. 4: Vergleich von Einzelbildern, aufgenommen mit einer 3D-Gradientenechopulssequenz, von einer Kopenhagen-Ratte, ohne und mit Flussdephasiergradientenschaltungen in alle drei Raumrichtungen;

15 Fig. 5: Hochaufgelöste Gradientenecho-MR-Bilder eines Watanabe-Kaninchens 12 h nach Verabreichung eines plaque-gängigen MR-Kontrastmittels ohne und mit Signalunterdrückung bewegter Signalträger in alle drei Raumrichtungen;

Fig. 6: Hochaufgelöste Gradientenecho-MR-Bilder wie in Fig. 5, 28 h nach Verabreichung des plaque-gängigen MR-Kontrastmittels.

20 In Fig. 1 ist zunächst eine schematische Darstellung einer Gradientenechopulssequenz zur Veranschaulichung der Parameter G_{bipolar} , t_{ramp} , t_{plateau} und t_{sep} in einer Auftragung von $G(t)$ (Gradientenfeldstärke) über die Zeit t gezeigt. Die Bedeutung der einzelnen Parameter ist weiter oben näher erläutert.

25 In Fig. 2 sind Gradientenechopulssequenzen zur Bilddarstellung wiedergegeben.

30 In Fig. 2a ist zunächst eine Sequenz dargestellt, die keine Flussdephasiergradientenpulse zur Dephasierung bewegter Kernspins aufweist, sondern eine Sequenz mit Flusskompensation, d.h. eine Sequenz bei der M_0 und M_1 jeweils Null sind. Die Darstellung gibt die Gradientenschaltungen in den drei Raumrichtungen über die Zeit wieder.

In der oberen Darstellung („ G_{slice} “) ist die Gradientenpulssequenz für die Schichtselektion in z-Richtung gezeigt. Ein Anregungs-RF-Puls wird während des ersten Gradientenpulses eingestrahlt. Durch diesen *slice*-Gradientenpuls wird eine bestimmte Schicht angewählt, da nur dort die entsprechende Resonanzbedingung erreicht wird. Die danach folgenden Pulse in z-Richtung mit umgekehrter bzw. gleicher Polarität dienen zur erneuten Refokussierung der durch den ersten Puls verursachten Defokussierung und zur Einstellung der Bedingung, dass sowohl M_0 als auch M_1 Null werden.

10 In der unteren Darstellung („ G_{phase} “) sind Pulse zur Phasenkodierung der Kernspins schematisch gezeigt. Bei jeder Wiederholung der gezeigten Pulssequenz wird die Größe und Polarität dieses *phase*-Gradientenpulses inkremental zwischen zwei Extremwerten $-G_{phase}$ und $+G_{phase}$ verändert.

15 In der mittleren Darstellung („ G_{read} “) sind die *readout*-Gradientenpulse wiedergegeben. Die Pulssequenz ist ebenso wie im Falle der *slice*-Gradientenpulse so berechnet, dass die Bedingungen von $M_0 = 0$ und $M_1 = 0$ erfüllt werden. Durch die *readout*-Gradientenpulse werden die Kernspins, abhängig von ihrem jeweiligen Ort, frequenzkodiert. Während des letzten Pulses entsteht das Signal der Kernspins in der x-y-Ebene durch Refokussierung, das aufgenommen wird.

25 In Fig. 2b ist eine schematische Darstellung der Gradientenechopulssequenz zur Aufnahme von zweidimensionalen MR-Daten in einer ersten erfindungsgemäßen Ausführungsform wiedergegeben. Diese Sequenz enthält zum einen die Sequenz aus Fig. 2a, die keine Flussdephasiergradientenpulssequenzen, sondern ausschließlich flusskompensierte bildgebende Gradientenechopulssequenzen aufweist. Zusätzlich sind dunkel markiert Gradientenschaltungen dargestellt, die zusätzlich in die bildgebenden Sequenzen eingefügt worden sind und die zur Dephasierung der Kernspins in bewegten Medien dienen, ohne dass die bildgebenden Gradientenechopulssequenzen beeinflusst werden. In diesem Falle wurden die Gradientenmomente erster Ordnung M_1 in alle Raum-

richtungen (*slice*, *phase* und *readout*) eingefügt, so dass eine Unterdrückung der Signale von Kernspins stattfindet, die sich während der Messung in irgendeine Raumrichtung bewegen.

- 5 In Fig. 2c ist eine schematische Darstellung der Gradientenechopulssequenz zur Aufnahme von zweidimensionalen MR-Daten in einer zweiten erfindungsgemäßen Ausführungsform wiedergegeben. In dieser Sequenz sind die ursprünglich in Fig. 2a dargestellten bildgebenden Gradientenechopulssequenzen nicht mehr separat erkennbar. Diese Gradientenechopulssequenzen sind
10 durch Neuberechnung unter Berücksichtigung von Flussdephasiergradientenpulssequenzen entstanden.

Die nachfolgend beschriebenen Beispiele wurden auf klinischen MR-Tomographen implementiert.

15

Beispiel 1:

- In einer ersten Variante wurden eingefügte bipolare Gradientenechopulssequenzen auf einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision,
20 Siemens, Erlangen) eingesetzt, der über eine maximale Gradientenfeldstärke $G_{\max} = 25 \text{ mT/m}$ und eine maximale Anstiegsrate $s_{\max} = 42 \text{ T/(m}\cdot\text{s)}$ verfügte.

- Als Ausgangssequenz wurde eine 3D-FLASH-Sequenz verwendet, deren Parameter für die Bildgebung von Kleintieren (hohe räumliche Auflösung) optimiert war.
25

- Um die Wirksamkeit der Unterdrückung des Signals von Blutgefäßen zu demonstrieren, wurde einer Kopenhagen-Ratte mit stimulierten Lymphknoten in einem Tierversuch ein Kontrastmittel verabreicht. Das Kontrastmittel war so
30 gewählt, dass es lange im Blutstrom verblieb und dort die Relaxationszeiten T_1 und T_2 massiv verkürzte. Es handelte sich hierbei um einen Gadoliniumkomplex mit fluorierter Seitenkette, der folgende chemische Bezeichnung hat: [10-

5 {(RS)-1-[[[(5S)-6-{4-[(Heptadecafluorooctyl)sulfonyl] piperazin-1-yl}-5-[(alpha-D-mannopyranos-1-O-yl)oxy]acetyl amino}-6-oxohexan-1-yl]carbamoyl}methyl)-carbamoyl-kappa O]ethyl}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triacetato(3-)-kappa N1,kappa N4,kappa N7,kappa N10,kappa O1,kappa O4,kappa O7]-gadolinium. Es wurden 50 µmol Gd/kg Körpergewicht *i.v.* injiziert.

In einem ersten Experiment wurden zunächst in eine Raumrichtung selektive bipolare Flussdephasiergradientenpulssequenzen eingefügt. Die erhaltenen Aufnahmen sind in Fig. 3 erkennbar:

10

Die Bedingungen für die Aufnahme waren wie folgt: Echozeit TE = 14,0 ms, Größe des Betrachtungsfeldes FOV = 60 x 120 mm²; Schichtdicke SL = 0,32 mm; Matrix: 104 x 256; BW = 150 Hz/pixel; flip-Winkel α = 15°; Aufnahmezeit TA = 3 min 42 s.

15

20 In der oberen Aufnahme in Fig. 3 sind die inguinalen Lymphknoten der Ratte durch eine kräftige Kontrastmittelanreicherung gut sichtbar (Pfeile). Es ist erkennbar, dass Blutgefäße, die in der Richtung der eingefügten Gradientenpulse verlaufen, signalarm dargestellt sind. Da das verwendete Kontrastmittel vom Lymphsystem aufgenommen wurde, in dem die Bewegungsgeschwindigkeit der Signalträger im Vergleich zum Blutstrom sehr niedrig ist, wurde eine signalreiche Darstellung der Lymphknoten erreicht.

25

In der unteren Aufnahme in Fig. 3 ist ferner erkennbar, dass die Aorta (offene Pfeile), die in *readout*-Richtung verläuft, wegen der Unterdrückung in der *readout*-Richtung kein Signal zeigt. Im Gegensatz hierzu wurde die senkrecht dazu verlaufende Nierenvene (geschlossener Pfeil) nicht unterdrückt, da eine entsprechende Flussdephasiergradientenpulssequenz in dieser Richtung nicht geschaltet wurde. Allerdings hätte auch das Signal von der Nierenvene deutlich reduziert werden können, wenn geeignete Flussdephasiergradientenpulssequenzen in dieser Richtung zusätzlich geschaltet worden wären. Hierzu hätte es allerdings relativ großer Gradientenmomente erster Ordnung M_1 bedurft, da

30

die Geschwindigkeit der Signalträger in den Venen relativ gering ist, so dass es erforderlich gewesen wäre, v_{\max} zu reduzieren.

In Fig. 4 sind Aufnahmen, aufgenommen mit einer 3D-Gradientenechopulssequenz, ohne und mit Flussdephasiergradientenschaltungen im Vergleich zu-
einander gezeigt, wiederum aufgenommen an einer Kopenhagen-Ratte. In die-
sem Falle wurden bipolare Gradientenpulse in alle drei Raumrichtungen einge-
fügt. Die entsprechenden Aufnahmen sind auf der rechten Seite von Fig. 4 zu
sehen. Auf der linken Seite sind Aufnahmen wiedergegeben, die ohne Einfü-
gung von Flussdephasiergradientenschaltungen erhalten wurden.



In diesem Versuch wurde die Bewegungsempfindlichkeit v_{\max} im Bereich von
2,56 cm/s bis 36,5 cm/s durch Variation der Echozeit TE von $TE_{\min} = 9,4$ ms bis
18 ms verändert. Die weiteren Parameter waren: $G_{\text{bipolar}} = 20$ mT/m; $t_{\text{ramp}} =$
0,6 ms; $t_{\text{plateau}} = \frac{1}{2}(TE - TE_{\min}) = 0$ bis 8,6 ms; $t_{\text{sep}} = 3,7$ ms; $TR = 19,1$ ms bis
25,5 ms; Größe des Betrachtungsfeldes $FOV = 40 \times 80$ mm²; Schichtdicke
SL = 0,5 mm; Matrix: 128 x 256; BW = 150 Hz/pixel; flip-Winkel $\alpha = 25^\circ$;
Aufnahmezeit TA = 2 min 29 s.

Die Pulssequenz wurde so implementiert, dass mit zunehmender Echozeit TE
(von oben nach unten in der Aufnahmefolge) immer kleinere Geschwindigkei-
ten ausreichten, um das Signal bewegter Spins zu unterdrücken.



Da eine verlängerte Echozeit TE über einen verstärkten T_2 -Zerfall auch eine
Reduktion des MR-Signals hervorruft, wurde das Experiment bei allen Echozei-
ten auch ohne üblichen Gradient zur Flussdephasierung durchgeführt.

In der Figur ist ein Vergleich der beiden Bildserien zu sehen, der zeigt, wie das
MR-Signal in der Aorta mit abnehmendem v_{\max} zunehmend unterdrückt wurde,
so dass die neben der Aorta liegenden iliakalen Lymphknoten immer besser
von der Aorta abgrenzbar waren. Eine klare Abgrenzung gegen die Aorta ge-
lang erst unterhalb von 10 cm/s.

Beispiel 2:

5 Eine zweite Variante wurde an einem 1,5 Tesla-Ganzkörpertomograph (Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen) mit einer maximalen Gradientenfeldstärke $G_{\max} = 30 \text{ mT/m}$ und einer maximalen Anstiegsrate $s_{\max} = 120 \text{ T/(m}\cdot\text{s)}$ implementiert.

10 In einem Tierexperiment wurde einem Watanabe-Kaninchen das vorgenannte intravasale Gadolinium-Kontrastmittel [10-((RS)-1-(((5S)-6-{4-[(Heptadecafluorooctyl)sulfonyl] piperazin-1-yl}-5-[(alpha-D-mannopyranos-1-O-yl)oxy] - acetyl-amino)-6-oxohexan-1-yl]carbamoyl)methyl)carbamoyl-kappa O]ethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triacetato(3-)-kappa N1,kappa N4,kappa N7,kappa N10,kappa O1,kappa O4,kappa O7]-gadolinium in einer Menge von
 15 0,1 mmol/kg Körpergewicht *i.v.* injiziert, das sich in Plaques anreichert. Bei einer vorgegebenen Geschwindigkeitsempfindlichkeit von $v_{\max} = 10 \text{ cm/s}$ wurden je nach räumlicher Auflösung Echozeiten zwischen 8,0 ms und 9,5 ms realisiert. Bilddaten wurden mit und ohne Flussdephasierung in allen drei Raumrichtungen nach längerer Zeit nach der Verabreichung aufgenommen.

20

In Fig. 5 sind die Bilddaten gezeigt, die nach 12 h nach der Verabreichung erhalten wurden und in Fig. 6 die Bilddaten, die nach 28 h nach Gabe des Kontrastmittel akquiriert wurden.

25 Selbst nach 28 h war das Kontrastmittelsignal in den Blutgefäßen noch so stark, dass nur in den flussdephasierten Bilddaten Plaques eindeutig identifiziert werden konnten:

30 Die in Fig. 5 gezeigten Aufnahmen wurden unter folgenden Bedingungen aufgenommen: $TR = 16 \text{ ms}$; $TE = 9,4 \text{ ms}$; $FOV = 135 \times 180 \text{ mm}^2$; $SL = 2 \text{ mm}$; Matrix: 307×512 ; $BW = 245 \text{ Hz/pixel}$; $\alpha = 30^\circ$; $TA = 2 \text{ min } 37 \text{ s}$.

In dieser Figur sind hochaufgelöste Gradientenecho-MR-Bilder ohne (linke Aufnahmen) bzw. mit (rechte Aufnahmen) Signalunterdrückung bewegter Signalträger gezeigt. Während mit Flussdephasierung das Innere der Blutgefäße (Pfeile) dunkel gegen den hell erscheinenden, Kontrastmittel aufnehmenden Plaque abgesetzt werden konnte, war es in der Aufnahme ohne Flussdephasierung nicht möglich, Plaques zu identifizieren.

5

10

Für die Aufnahme in Fig. 6 wurden folgende Parameter angewendet: TR = 14 ms; TE = 8,5 ms; FOV = 200 x 200; SL = 2 mm; Matrix: 205 x 256; BW = 245 Hz/pixel; $\alpha = 30^\circ$; TA = 1 min 32 s.



15

In dieser Figur sind Aufnahmen des Kaninchens 28 h nach der Verabreichung des plaque-gängigen Gadoliniumkomplexes gezeigt, wobei die linke Aufnahme ohne und die rechte mit Signalunterdrückung bewegter Signalträger in alle drei Raumrichtungen ($v_{\max} = 10 \text{ cm/s}$) erhalten wurden. Wie in Fig. 5 ließen sich nur in der flussdephasierten Messung Plaques (Pfeile) von den Blutgefäßen abgrenzen.



Patentansprüche:

1. Bildgebende Anordnung, umfassend

- 5 a) eine Kernspintomographievorrichtung zum Gewinnen von Daten für eine orts aufgelöste Bilddarstellung des Magnetresonanzverhaltens von Atomkernen in einem ausgewählten Betrachtungsbe-
- 10 reich in einem Körper, wobei die Vorrichtung so ausgebildet und programmiert ist, dass der Körper durch die Vorrichtung Hochfrequenz- und Magnetfeldgradientenechopulssequenzen aussetzbar ist, die eine Magnetisierung in dem Körper erzeugen, so dass die Magnetisierung von einem in mindestens einer Raumrichtung fließenden Medium in dem Körper durch Dephasierung der Spins von Atomkernen in dem Medium abschwächbar ist, und
- 15 b) ein von dem Körper aufgenommenes MR-Kontrastmittel.

2. Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnetisierung des in der mindestens einen Raumrichtung fließenden Mediums in dem Körper durch Dephasierung der Spins dadurch
- 20 abschwächbar ist, dass Gradientenmomente i-ter Ordnung $M_i(t)$ in dieser Raumrichtung gemäß folgender Beziehung maximierbar sind:

$$M_i(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot t'^i dt'$$

wobei

- 25 i eine ganze Zahl größer als Null,
 γ das gyromagnetische Verhältnis der Atomkerne,
 $G(t')$ eine zeitabhängige Gradientenfeldstärke in dieser Raumrichtung und
t die seit dem Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses zur Anregung der Atomkerne verstrichene Zeitspanne
- 30 sind.

3. Anordnung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnetisierung des in der mindestens einen Raumrichtung fließenden Mediums in dem Körper durch Dephasierung der Spins dadurch
 5 abschwächbar ist, dass Gradientenmomente erster Ordnung $M_1(t)$ in dieser Raumrichtung gemäß folgender Beziehung:

$$M_1(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot t' dt'$$

maximierbar sind.

4. Anordnung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gradientenechopulssequenzen in den jeweiligen
 10 Raumrichtungen durch Einfügen von Flussdephasiergradientenpulsen in flusskompensierte bildgebende Gradientenechopulssequenzen erzeugbar sind.

5. Anordnung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass M_1 folgender Beziehung genügt:

$$M_1(t; G_{bipolar}, t_{ramp}, t_{plateau}, t_{sep}) = \gamma \cdot G_{bipolar} \cdot (t_{ramp} + t_{plateau}) \cdot (2t_{ramp} + t_{plateau} + t_{sep}) \quad [7]$$

6. Anordnung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung

- einen statischen Magnet,
- Gradientenvorrichtungen zur Erzeugung von Gradientenpulsen in drei orthogonal aufeinander stehenden Raumrichtungen,
- eine Sendevorrichtung zur Erzeugung von Hochfrequenzsignalen,
- eine Empfangsvorrichtung für Hochfrequenzsignale,
- eine Vorrichtung zur Ansteuerung der Gradientenvorrichtungen und der Sendevorrichtung,

- eine Auswertevorrichtung und
- eine Anzeigevorrichtung.

5

7. Anordnung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das MR-Kontrastmittel einem menschlichen oder tierischen Körper intravenös verabreichbar ist.

10

8. Anordnung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das MR-Kontrastmittel lymph- und/oder plaque-gängig ist.

15

9. Verfahren zur orts aufgelösten Bilddarstellung des Magnetresonanzverhaltens von Atomkernen in einem ausgewählten Betrachtungsbereich in einem Körper, bei dem Daten von dem Betrachtungsbereich mittels einer Kernspintomographievorrichtung dadurch gewonnen werden, dass der Körper Hochfrequenz- und Magnetfeldgradientenechopulssequenzen ausgesetzt wird, die eine Magnetisierung in dem Körper erzeugen, so dass die Magnetisierung von in mindestens einer Raumrichtung fließendem Medium in dem Körper durch Dephasierung der Spins von Atomkernen in dem Medium abgeschwächt wird und dass dem Körper ein MR-Kontrastmittel zugeführt wird.

20

25

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnetisierung des in der mindestens einen Raumrichtung fließenden Mediums in dem Körper durch Dephasierung der Spins dadurch abgeschwächt wird, dass Gradientenmomente i-ter Ordnung $M_i(t)$ in dieser Raumrichtung gemäß folgender Beziehung maximiert werden:

$$M_i(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot t'^i dt'$$

wobei

30

- i eine ganze Zahl größer als Null,
- γ das gyromagnetische Verhältnis der Atomkerne,

$G(t')$ eine zeitabhängige Gradientenfeldstärke in dieser Raumrichtung
und

t die seit dem Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses zur Anregung
der Atomkerne verstrichene Zeitspanne

5 sind.

- 10 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnetisierung des in der mindestens einen Raumrichtung fließenden Mediums in dem Körper durch Dephasierung der Spins dadurch abgeschwächt wird, dass Gradientenmomente erster Ordnung $M_1(t)$ in dieser Raumrichtung gemäß folgender Beziehung maximiert werden:

$$M_1(t) = \gamma \cdot \int_0^t G(t') \cdot t' dt'.$$

- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Gradientenechopulssequenzen in den jeweiligen Raumrichtungen durch Einfügen von Flussdephasiergradientenpulsen in flusskompensierte bildgebende Gradientenechopulssequenzen erzeugt werden.

- 20 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass M_1 folgender Beziehung genügt:

$$M_1(t; G_{bipolar}, t_{ramp}, t_{plateau}, t_{sep}) = \gamma \cdot G_{bipolar} \cdot (t_{ramp} + t_{plateau}) \cdot (2t_{ramp} + t_{plateau} + t_{sep}) \quad [7]$$

- 25 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 13, dadurch gekennzeichnet, dass das MR-Kontrastmittel einem menschlichen oder tierischen Körper intravenös verabreicht wird.

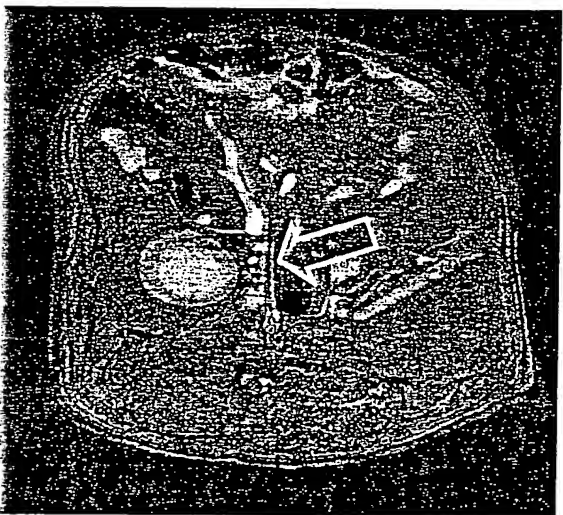
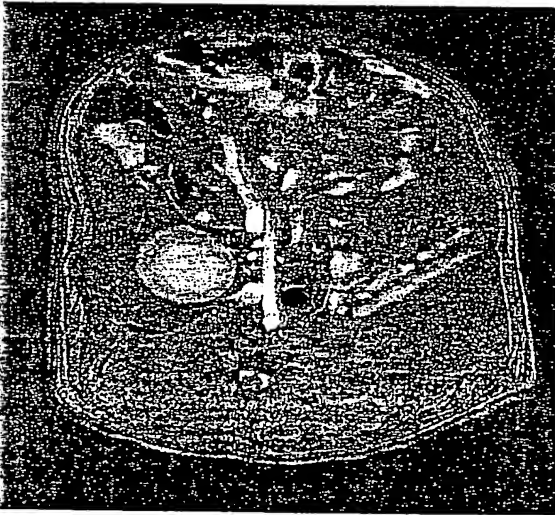
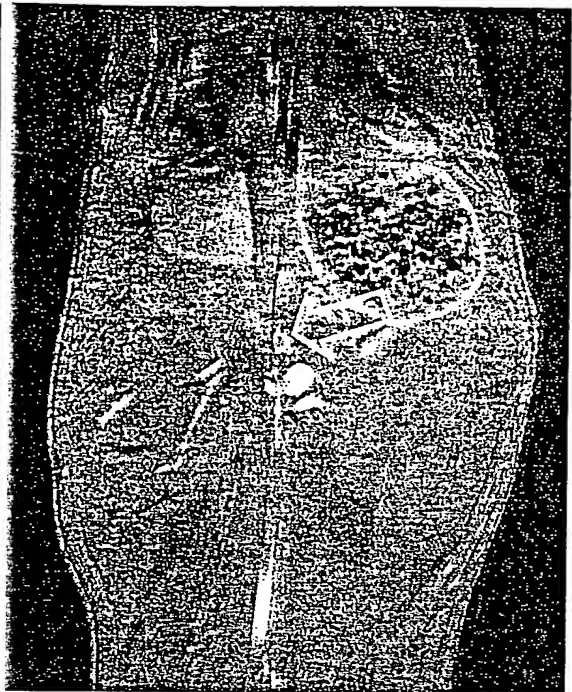
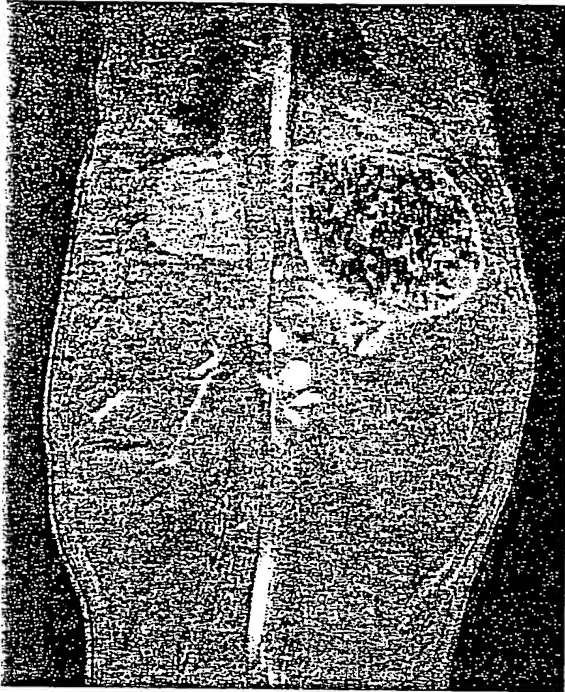
- 30 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 - 14, dadurch gekennzeichnet, dass das MR-Kontrastmittel lymph- und/oder plaque-gängig ist.

5 Bildgebende Anordnung und Verfahren zur orts aufgelösten Bilddarstellung

Zusammenfassung:

- 10 Zur problemlosen Erkennung und Darstellung auch mikroskopisch kleiner pathologischer Strukturen angrenzend an Blutgefäße im menschlichen oder tierischen Körper, insbesondere von lymphatischem Gewebe und arteriosklerotischen Ablagerungen in den Blutgefäßen, werden eine Anordnung und ein Verfahren vorgeschlagen, gemäß denen eine Kernspintomographievorrichtung
- 15 zum Gewinnen von Daten für eine orts aufgelöste Bilddarstellung des Magnetresonanzverhaltens von Atomkernen in einem ausgewählten Betrachtungsbereich in dem Körper verwendet wird, wobei die Vorrichtung so ausgebildet und programmiert ist, dass der Körper durch die Vorrichtung Hochfrequenz- und Magnetfeldgradientenechopulssequenzen ausgesetzt werden kann, die eine
- 20 Magnetisierung in dem Körper erzeugen, so dass die Magnetisierung von einem in mindestens einer Raumrichtung fließenden Medium in dem Körper durch Dephasierung der Spins von Atomkernen in dem Medium abschwächbar ist, wobei dem Körper ein MR-Kontrastmittel zugeführt wird.

(Fig. 5)



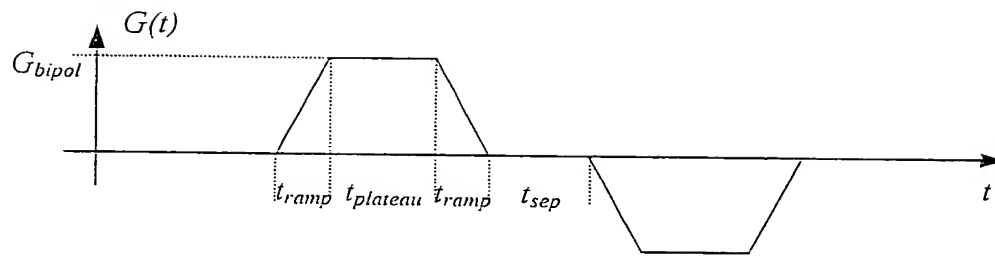


Fig. 1

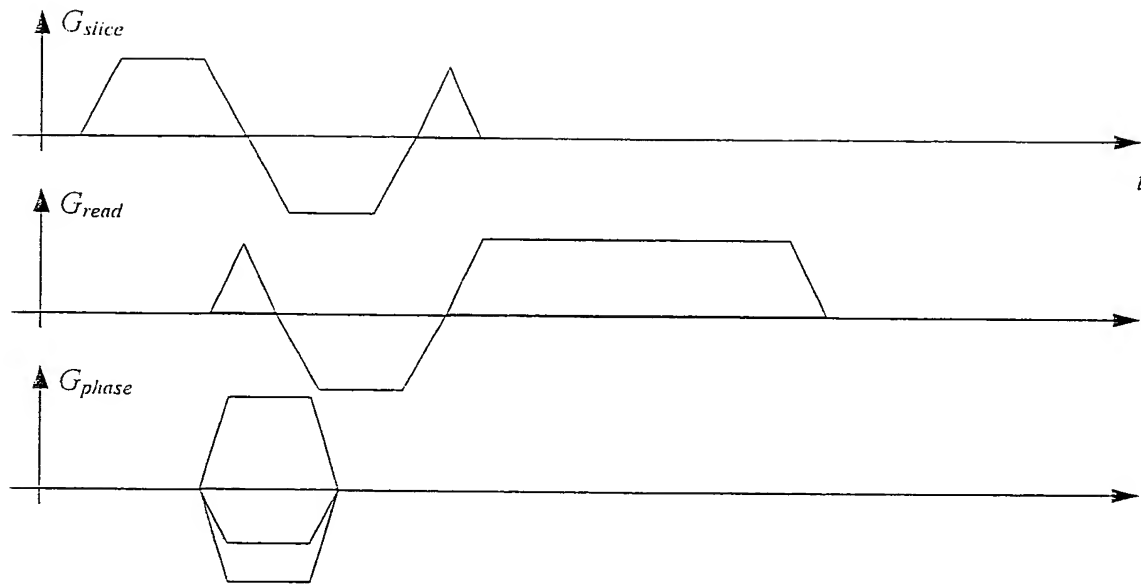


Fig. 2a

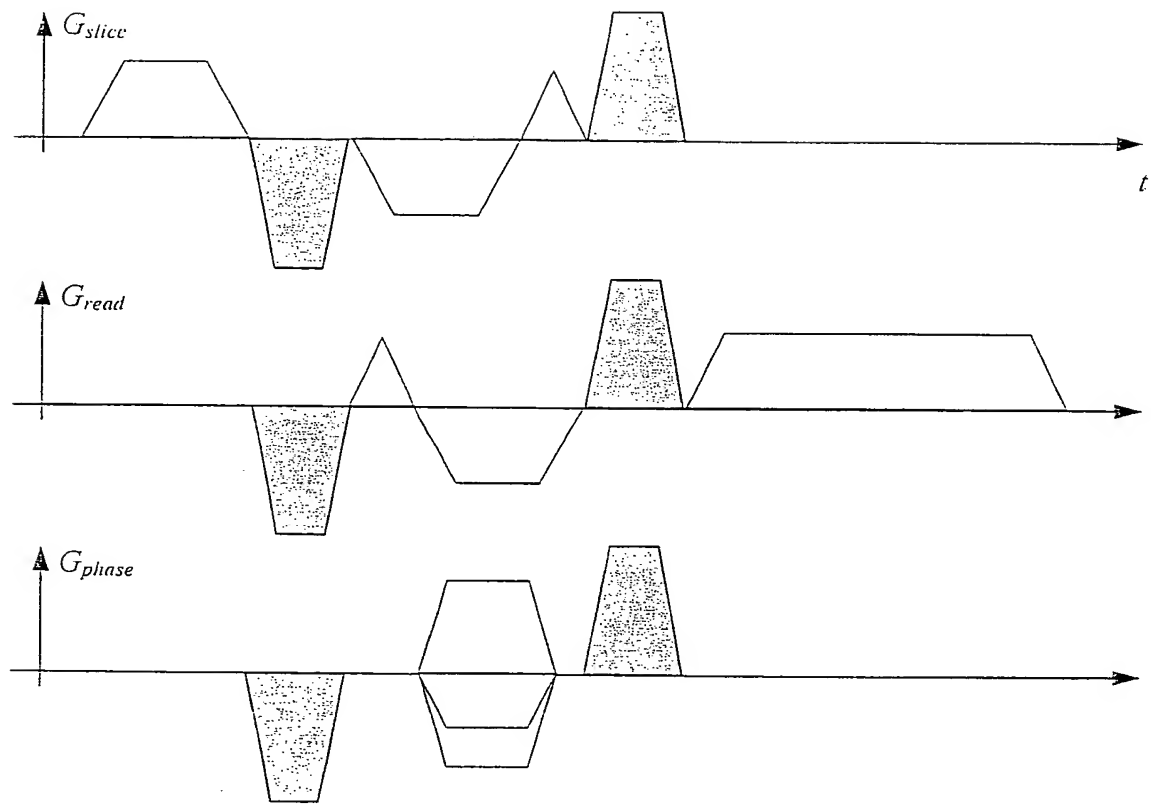


Fig. 2b

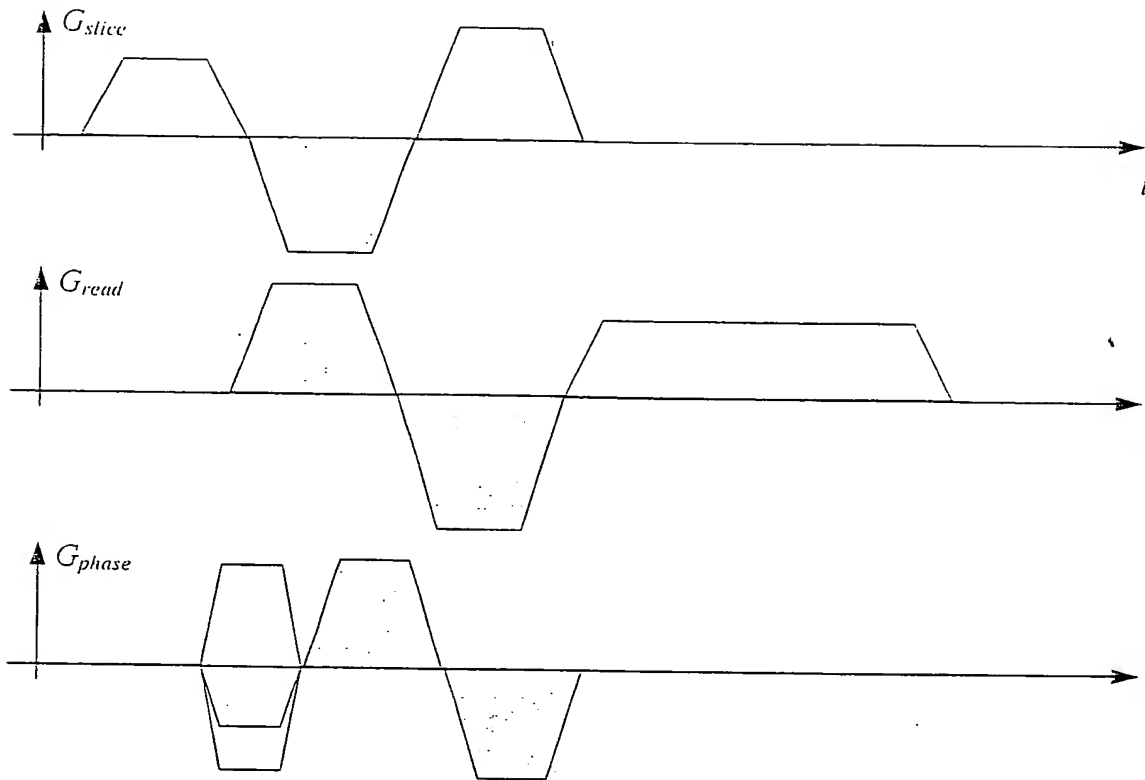


Fig. 2c

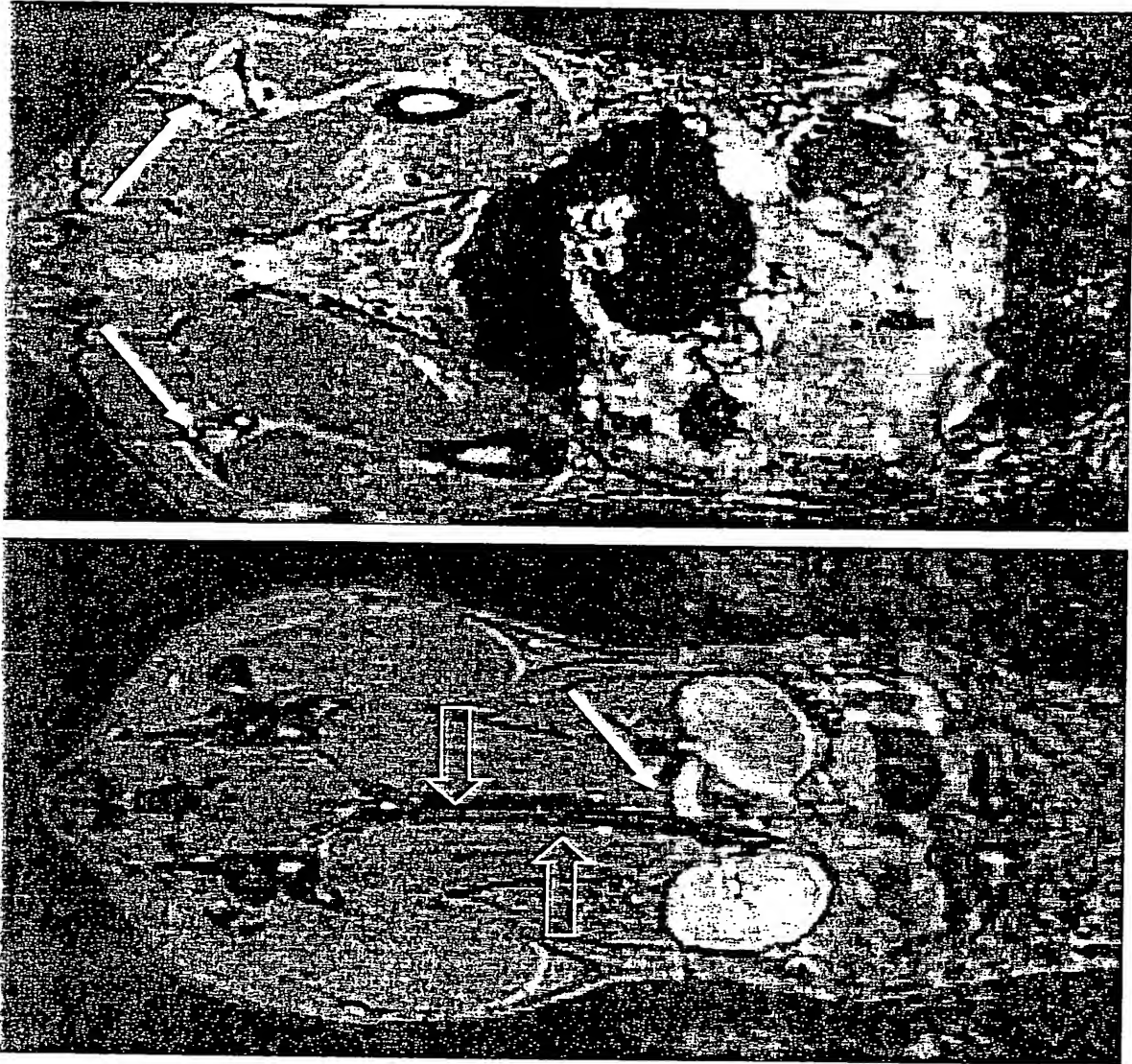


Fig. 3

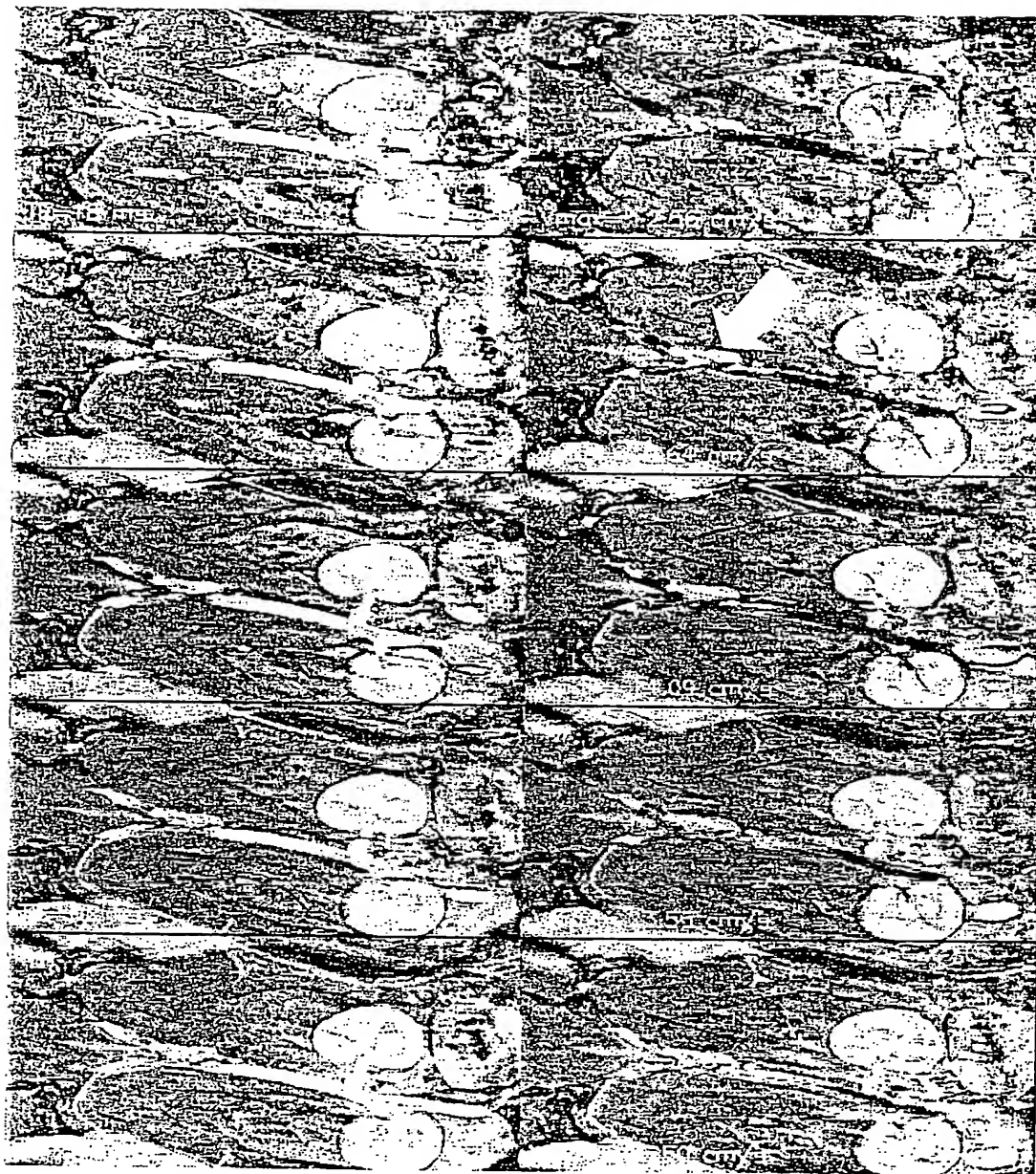


Fig. 4

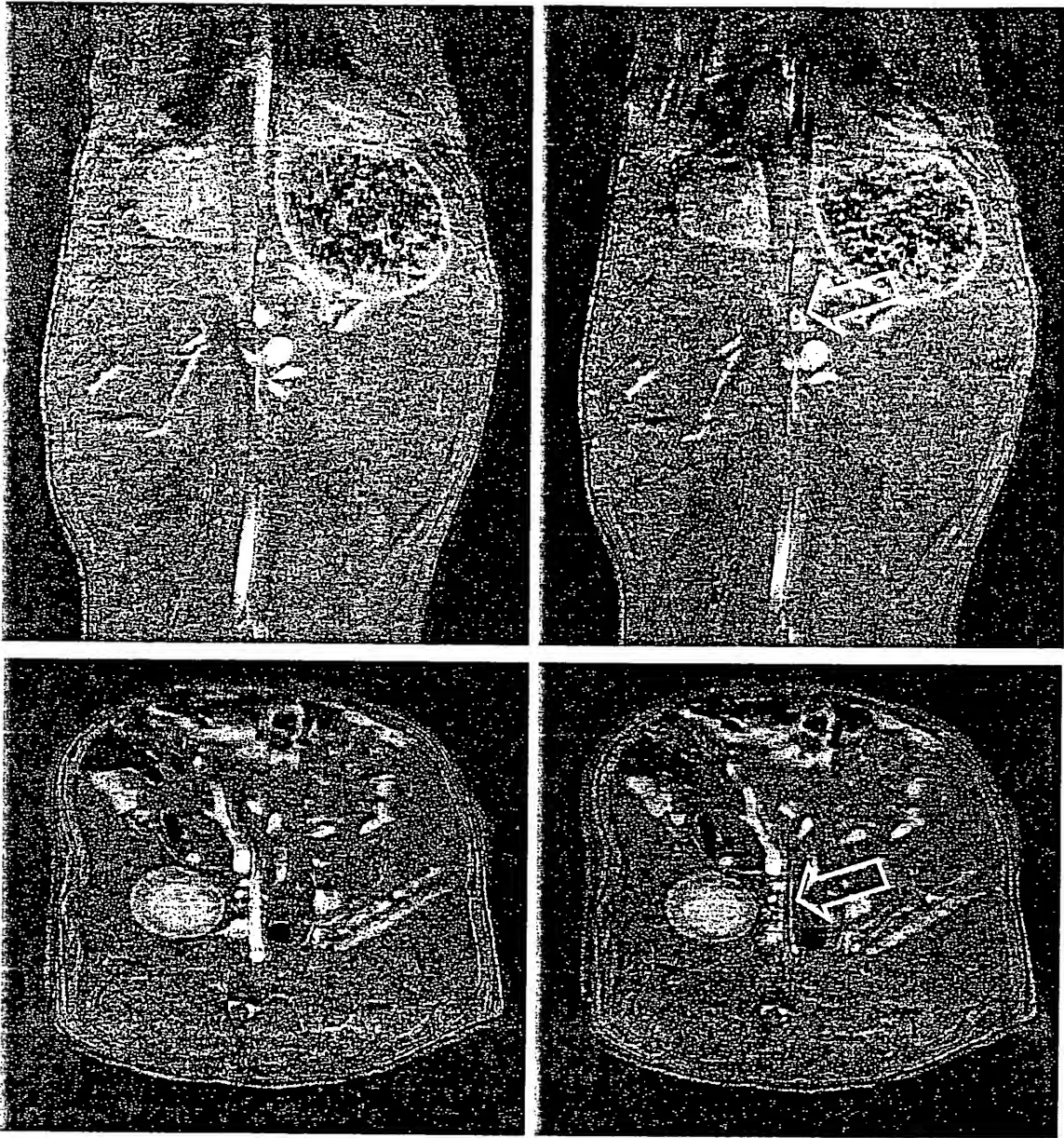


Fig. 5



Fig. 6